

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)

**UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS
DER HEPATISCHEN VAGOTOMIE
AUF DIE REGULATION DER NAHRUNGS-AUFNAHME**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der
DOKTORWÜRDE DER VETERINÄR-MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
UNIVERSITÄT ZÜRICH

vorgelegt von

URSULA KATHARINA KUNZ-STRAUMANN

Tierärztin

von Stäfa ZH

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. E. Scharrer, Referent
Prof. Dr. P. E. Thomann, Korreferent

Zürich 1987



Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS DER HEPATISCHEN VAGOTOMIE
AUF DIE REGULATION DER NAHRUNGSAufNAHME

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

URSULA KATHARINA KUNZ-STRAUMANN
Tierärztin
von Stäfa ZH

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. E. Scharrer, Referent

Prof. Dr. P.E. Thomann, Korreferent

Zürich 1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Kapitel I: Einleitung	1
Kapitel II: Literatur	2
Kapitel III: Material und Methoden	8
Versuchstiere und Haltungsbedingungen	8
Messung der kumulativen Futteraufnahme	10
Messung des Verzehrsmusters	10
Operationen	12
Anatomie	12
Durchführung der Vagotomie	14
Verifikation der Vagotomie	15
Statistik	16
Kapitel IV: Experimente und Ergebnisse	17
Experiment 1	17
Einführung	17
Versuchsanordnung	18
Ergebnisse	19
Besprechung der Ergebnisse	26
Experiment 2	27
Einleitung	27
Versuchsanordnung	28
Ergebnisse	30
Besprechung der Ergebnisse	34
Experiment 3	36
Einführung	36
Versuchsanordnung	37
Ergebnisse	37
Besprechung der Ergebnisse	40
Experiment 4	45
Einleitung	45
Versuchsanordnung	46
Ergebnisse	46
Besprechung der Ergebnisse	49
Kapitel V: Diskussion	51
Zusammenfassung	55
Summary	57
Literaturverzeichnis	59

Lebenslauf	67
----------------------	----

Kapitel I

EINLEITUNG

Die Mechanismen, die dem Zustandekommen von Hunger und Sättigung und damit der Regulation der Nahrungsaufnahme zugrunde liegen, sind weitgehend unklar. Gesichert ist, dass mehrere Organe an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind. Die Nährstoffe, und bei geringer energetischer Dichte auch das Volumen der aufgenommenen Nahrung, lösen im Magen und Dünndarm Sättigungssignale aus, die humoraler und nervaler Natur sind und vom Gehirn registriert werden [91]. Nach der Resorption der Nährstoffe entstehen zusätzlich metabolische Sättigungssignale. Die Stellung der Leber im Stoffwechsel lässt vermuten, dass sie an der Regulation der Nahrungsaufnahme massgeblich beteiligt ist. Von der Leber ausgehende Sättigungssignale dürften dabei vor allem über den hepatischen Ast des Nervus vagus, der die wichtigste afferente Verbindung zwischen Leber und Gehirn darstellt, zum Gehirn gelangen. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb der Einfluss der Durchtrennung des hepatischen Vagusastes auf das Verzehrverhalten von Ratten unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

Kapitel II

LITERATUR

Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Intermediärstoffwechsel. Insbesondere sorgt sie für die Homöostase von energieliefernden Metaboliten im Blut. Da die Regulation der Nahrungsaufnahme in die Regulation des Energiegleichgewichtes des Organismus integriert ist, könnten von der Leber ausgehende metabolische Signale zur Regulation der Nahrungsaufnahme beitragen. Russek postulierte die Existenz hepatischer Glukoserezeptoren, von denen Hunger- beziehungsweise Sättigungssignale ausgehen sollten [82,83,85]. Nach intraperitonealer Injektion von Adrenalin, Noradrenalin, Glukose oder Insulin fand Russek eine hohe Korrelation zwischen der Futteraufnahme und der Konzentration reduzierender Zucker in der Leber [86]. In Versuchen an Hunden führten ferner intraportale, nicht aber intrajugulare Glukoseinfusionen zu einer Verzehrsdepression [83]. Auch andere Autoren beobachteten nach intraportaler Glukoseinfusion bei Ratten [102,106,110], Kaninchen [70] und Hühnern [97] unter bestimmten Bedingungen eine Verzehrsdepression. Dies war allerdings nicht immer der Fall [6,111]. In einem weiteren Experiment trat die Verzehrsreduktion nach intraportaler Glukoseinfusion erst nach vorangegangener oraler Glukoseaufnahme eindeutig zutage [69]. Die Existenz hepatischer Glukoserezeptoren wurde inzwischen durch die elektrophysiologischen Experimente Nijima's bestätigt [64,66,67,68]. Er zeigte, dass die Aktionspotentialfrequenz in afferenten Fasern des hepatischen Vagusastes in einem reziproken Verhältnis zur Glukosekonzentration in der Pfortader steht [64]. Die intraportale Infusion von Glukose, nicht aber von anderen Zuckern führte dabei zu einer Senkung der Impuls-

rate [64]. Die Infusion des Glukoseantimetaboliten 2-Desoxy-D-Glukose erhöhte die Aktionspotentialfrequenz in afferenten Fasern des hepatischen Vagusastes [68]. 2-Desoxy-D-Glukose konkurriert mit Glukose in der Zelle um die Phosphorylierung und hemmt damit den Glukosestoffwechsel [13]. Offenbar ist demnach die Metabolisierung der Glukose in den sogenannten hepatischen Glukoserezeptoren entscheidend für deren Stimulierung. In diesem Zusammenhang ist auch interessant, dass die Infusion von 2-Desoxy-D-Glukose in die Pfortader beim Kaninchen [71] und bei der Ratte [80] zu einer Stimulierung des Verzehrs führt. Beim Kaninchen war dabei die Verzehrssteigerung nach intraportaler Infusion von 2-Desoxy-D-Glukose stärker ausgeprägt als nach der Infusion über einen Herzkatheter [71]. Zudem war der hyperphage Effekt von 2-Desoxy-D-Glukose nach Durchtrennung des abdominalen Vagus vermindert [71]. Bei der Ratte beeinflusste allerdings die selektive Durchtrennung des hepatischen Vagusastes die Stimulierung der Nahrungsaufnahme nach intraperitonealer Injektion von 2-Desoxy-D-Glukose nicht [103]. Nach den oben genannten Befunden könnten Signale, die von hepatischen Glukoserezeptoren ausgehen, die Nahrungsaufnahme jedoch zumindest unter bestimmten Bedingungen beeinflussen.

Auch die während der Aufnahme einer Mahlzeit festgestellte Abnahme des Leberglykogengehaltes könnte ein von hepatischen Glukoserezeptoren ausgehendes Sättigungssignal auslösen [45]. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Plasmaglukagonkonzentration bei der Ratte im Verlaufe einer Mahlzeit insbesondere in der Pfortader ansteigt [46]. Glukagon stimuliert in der Leber vor allem die Glykogenolyse [99] und die Glukoneogenese [14] und scheint zudem am Zustandekommen der Sättigung beteiligt zu sein. Die intraperitoneale Injektion spezifischer, gegen pankreatisches Glukagon gerichteter Antikörper vergrößerte und verlängerte nämlich die unmittelbar fol-

gende Mahlzeit [49]. Glukagoninjektionen zu Beginn einer Mahlzeit führten hingegen zu einer Reduktion von Mahlzeitgrösse und -dauer [30]. In einigen Untersuchungen trat dieser Effekt nach selektiver hepatischer Vagotomie nicht auf [32,59], was darauf hindeutet, dass Glukagon ein hepatisches Sättigungssignal auslöst.

Hepatische Glukoserezeptoren sind möglicherweise auch an einem hepatogastralen Reflex, der die Magenentleerung hemmt, beteiligt. Während der Infusion von Glukose in die Pfortader von Ratten kam es nämlich zu einer Verminderung des intragastralen Drucks [87]. Nach Durchtrennung des hepatischen Vagusastes geschah dies nicht [87]. Da vom Magen nervale und wahrscheinlich auch humorale Sättigungssignale ausgehen [91], könnten hepatische Glukoserezeptoren den Verzehr unter Umständen sogar auf dem Umweg über den Magen beeinflussen.

Postabsorptive Sättigungssignale resultieren wahrscheinlich nicht nur aus dem Glukoseabbau, sondern ganz allgemein aus der Oxidation unterschiedlicher energieliefernder Substrate [9,27,52,63]. Booth zog als erster solch eine energostatistische Kontrolle der Nahrungsaufnahme in Betracht [9]. Er fand nach intragastraler Applikation verschiedener Metabolite bei der Ratte eine Verzehrsdepression, deren energetisches Äquivalent ungefähr der verabreichten Energie entsprach [9,10,12]. Dieser Effekt trat auch dann auf, wenn die Ratten erst nach der Resorption der applizierten Metabolite fressen durften [12]. Die Verzehrsdepression beruhte dabei vor allem auf einer Verlängerung des Mahlzeitenintervalls [10]. Die Theorie der energostatistischen Regulation der Nahrungsaufnahme wurde von mehreren Autoren weiterentwickelt [12,27,52,63]. Hunger entsteht demnach immer dann, wenn die Metabolisierungsrate unterschiedlicher energieliefernder Substrate unter einen Schwellenwert sinkt [9,27,63]. Insgesamt erscheint die energostatistische Theorie der Nahrungsaufnahmeregulation

plausibel, weil die einzelnen Gewebe, von wenigen Ausnahmen abgesehen, mehrere Substrate verstoffwechseln können. Die Ersetzbarkeit von Glukose als energielieferndes Substrat für das Gehirn ist unter physiologischen Bedingungen jedoch limitiert [98]. Rezeptoren, die die Metabolisierung unterschiedlicher Substrate im Rahmen der energostatischen Regulation der Nahrungsaufnahme registrieren, dürften demnach vorwiegend in peripheren Organen lokalisiert sein. Die Leber könnte in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen, zumal metabolische Rezeptoren der Leber offenbar nicht nur den Glukoseabbau, sondern auch die Oxidation von Fettsäuren und anderen energieliefernden Substraten registrieren [43,44,47]. Nach neueren Untersuchungen löst beispielsweise die Oxidation von Fettsäuren in der Leber ein vagal vermitteltes Sättigungssignal aus. Merkaptacetat, ein Inhibitor der mitochondrialen Acyl-CoA-Dehydrogenasen [4], hemmt die β -Oxidation und bewirkt bei Ratten eine Zunahme der Futteraufnahme [47,93]. Nach selektiver hepatischer Vagotomie stimulierte Merkaptacetat den Verzehr nur noch geringfügig [47]. Auch die hepatische Oxidation anderer Metabolite wie Glyzerin, D-3-Hydroxybutyrat, L-Laktat, Pyruvat oder L-Malat scheint ein vagal übermitteltes Sättigungssignal auszulösen. Die betreffenden Metabolite verminderten nach parenteraler Applikation bei Ratten die Nahrungsaufnahme [44]. Nach Durchtrennung des hepatischen Vagusastes wurde der Verzehr durch diese Metabolite nicht mehr reduziert [43,44].

In den letzten Jahren wurden in der Leber auch Osmo-, Thermo- und Barorezeptoren [1,51,89] lokalisiert. Insbesondere die hepatischen Thermorezeptoren könnten für die Regulation der Nahrungsaufnahme ebenfalls von Bedeutung sein. Eine geringfügige (ca. 1-1.5° C) künstliche Erwärmung der Leber reduzierte beispielsweise den Verzehr bei Ratten [22,23]. Nach subdiaphragmatischer Vagotomie trat dieser

Effekt nicht auf [23]. Von hepatischen Thermorezeptoren scheint demnach ein thermostatisches Sättigungssignal auszugehen. In die gleiche Richtung weisen kontinuierliche Messungen der Lebertemperatur bei Ratten. Unabhängig von der Aussentemperatur stieg die Lebertemperatur dabei in der Nacht am Ende jeder Mahlzeit auf etwa 39.3°C an [100]. Das Temperaturmaximum war dabei unabhängig von der Mahlzeitgrösse. Diese Resultate suggerieren, dass die Lebertemperatur von 39.3°C bei der Ratte ein Signal auslöst, welches das Ende einer Mahlzeit bestimmt. Dadurch könnten die abdominalen Organe vor Ueberhitzung geschützt werden [100].

Viele Ergebnisse sprechen demnach für eine Beteiligung der Leber und ihrer vagalen Afferenzen an der Regulation der Nahrungsaufnahme. Dennoch war nach selektiver hepatischer Vagotomie im allgemeinen weder das Verzehrsmuster [5,57] oder die tägliche Futteraufnahme [5,57], noch die Körpergewichtsentwicklung [5] verändert. Die betreffenden Ergebnisse schliessen jedoch nicht aus, dass die Leber an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt ist. Genaugenommen zeigen sie nur, dass ein intakter hepatischer Vagusast für die Regulation der Nahrungsaufnahme bei ad libitum Fütterung nicht notwendig ist. Da die Nahrungsaufnahme nach dem heutigen Wissensstand durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren reguliert wird [93], ist jedoch kaum zu erwarten, dass die Regulation der Nahrungsaufnahme durch den Wegfall hepatischer Feedback-Signale nach hepatischer Vagotomie stark oder dauerhaft beeinträchtigt wird. Dies gilt umso mehr, als das gesamte Verzehrverhalten zudem sehr stark konditioniert ist [107]. Ein Einfluss der hepatischen Vagotomie auf das Verzehrverhalten ist deshalb vielleicht nur unter ganz bestimmten Versuchsbedingungen nachweisbar. Diese Möglichkeit wurde in der vorliegenden Arbeit näher untersucht.

Zunächst wurde überprüft, ob die selektive hepatische Vagotomie den Verzehr bei zeitlich limitierter Fütterung einer fett-, kohlenhydrat- bzw. proteinreichen Diät oder beim Wechsel von einer dieser Diäten zur anderen beeinflusst. Ferner wurde in einer Reihe von Experimenten das Verzehrsmuster von Ratten unmittelbar vor und nach selektiver hepatischer Vagotomie registriert. Die kumulative Futteraufnahme und das Verzehrsmuster von vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten wurden auch während der kompensatorischen Veränderungen der Nahrungsaufnahme gemessen, die bei einer mässigen Erhöhung oder Erniedrigung der energetischen Dichte der Versuchsdiät zu beobachten sind [36,56,75]. Abschliessend wurde untersucht, ob ein eventueller Effekt der hepatischen Vagotomie auf den Verzehr durch Konditionierung oder durch die Induktion einer erlernten Geschmacksaversion abgeschwächt wird.



Kapitel III

MATERIAL UND METHODEN

3.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Alle Experimente wurden mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Kleintierfarm Mädorin AG, Füllinsdorf) durchgeführt. Bei der Aufstallung wogen die Ratten 180 - 190 g. Gefüttert wurden die Ratten jeweils mit einer der als Hochfett(HF)-, Hochkohlenhydrat(HK)-, Mittelfett(MF)- oder Hochprotein(HP)-Diät bezeichneten Diäten (Tab. 1-3).

Tab. 1: Zusammensetzung der Diäten

	HK	HF	MF	HP
	%	%	%	%
Kasein ¹	12.87	12.87	12.87	87.87
Maisstärke ²	76.67	-	46.00	3.00
Sojaöl ³	3.33	3.54	3.47	2.00
Rindertalg ⁴	-	23.54	9.42	-
Schweineschmalz ⁵	-	12.92	5.17	-
Vitaminmischung ⁶	3.00	3.00	3.00	3.00
Mineralstoffmischung ⁷	4.00	4.00	4.00	4.00
Methionin ⁸	0.13	0.13	0.13	0.13
Polyäthylenpulver ⁹	-	40.00	16.00	-
Total	100.00	100.00	100.00	100.00

ad 1) Säurekasein (UFAG, Sursee), Proteingehalt: 89%

ad 2) Stärke (Blattmann, Wädenswil)

ad 3) Sais (Horn)

ad 4), 5) Häute- und Fettwerk AG, Zürich

ad 6), 7) Kliba (Kaiseraugst)

ad 8) dl-Methionin (UFA-med, Sursee)

ad 9) Lupolen (BASF, Ludwigshafen, BRD)

Tab. 2: Zusammensetzung der Mineralstoffmischung
(Gehalt in 100 g)

Ca	16.21	g
P	8.08	g
Na	6.63	g
K	9.01	g
Mg	3.90	g
Cl	10.20	g
Mn	66.46	mg
Fe	292.25	mg
Cu	17.35	mg
Zn	41.06	mg
J	2.68	mg
F	6.31	mg
Co	1.27	mg
Se	0.90	mg

Tab. 3: Zusammensetzung der Vitaminmischung
(Gehalt in 100 g)

Vitamin A	70'000	IE
Vitamin D ₃	7'000	IE
Vitamin E	491	mg
Vitamin C	180	mg
Vitamin B ₁	100	mg
Vitamin B ₂	60	mg
Vitamin B ₆	45	mg
Vitamin B ₁₂	120	µg
Nicotinsäure	180	mg
Pantothensäure	150	mg
Folsäure	10	mg
Biotin	3	mg
Cholin	1880	mg

Generell hatten die Diäten eine energetische Dichte von ca. 16.5 kJ/g. Im Experiment 2 wurde jedoch die energetische Dichte der MF-Diät durch Weglassen oder vermehrten Zusatz von Polyäthylpulver variiert (Siehe Tab. 5). Wasser war immer ad libitum verfügbar. Vor

Beginn der Experimente wurden die Ratten jeweils für mindestens 14 Tage an die Haltungsbedingungen und die Manipulationen (Herausnehmen, Wiegen) gewöhnt. Ein Lichtzyklus von "12 Stunden hell/12 Stunden dunkel" wurde automatisch geregelt (Dunkelphase in Experiment 1 und 3: 10.00-22.00 Uhr, in Experiment 2 und 4: 9.00-21.00 Uhr). Die Raumtemperatur betrug $22 \pm 1^\circ \text{C}$.

3.2 Messung der kumulativen Futteraufnahme

Zur Messung der kumulativen Futteraufnahme wurden die Futternäpfe zu den angegebenen Zeitpunkten auf 0.1 g genau gewogen. Eventuell verstreutes Futter wurde mittels untergelegtem Papier aufgefangen und bei der Messung berücksichtigt.

3.3 Messung des Verzehrsmusters

Für die Verzehrsmustermessung in Experiment 2 und 3 waren jeweils 12 Ratten in speziellen Plexiglaskäfigen untergebracht. Die Ratten erreichten das Futter über einen Tunnel, welcher mit einem Schieber verschlossen werden konnte. Die Futternäpfe waren auf elektronischen Waagen (Mettler PE300) fixiert, die mit einem Kleincomputer (Hewlett Packard HP85B) verbunden waren (siehe Abb.1). Das Gewicht des Futters wurde vom Computer in einminütigen Intervallen registriert. Aus den Gewichtsabnahmen ermittelte der Computer für jede Waage getrennt anhand einer vorgegebenen Mahlzeitdefinition die Grösse und Dauer jeder einzelnen Mahlzeit sowie die Dauer der Mahlzeitintervalle (Zeit vom Ende einer Mahlzeit bis zum Beginn der nächsten Mahlzeit). Als Mahlzeit wurde dabei eine Gewichtsabnahme von mindestens 0.3 g definiert. Die Mahlzeit galt als beendet, wenn für 15 Minuten keine Gewichtsabnahme registriert wurde. Zusätzlich wurde vom Computer die kumulative Futteraufnahme jeder Ratte in Abständen von jeweils 2 Stunden erfasst. Die betreffenden Daten wurden auf einem Papierstreifen ausgedruckt.

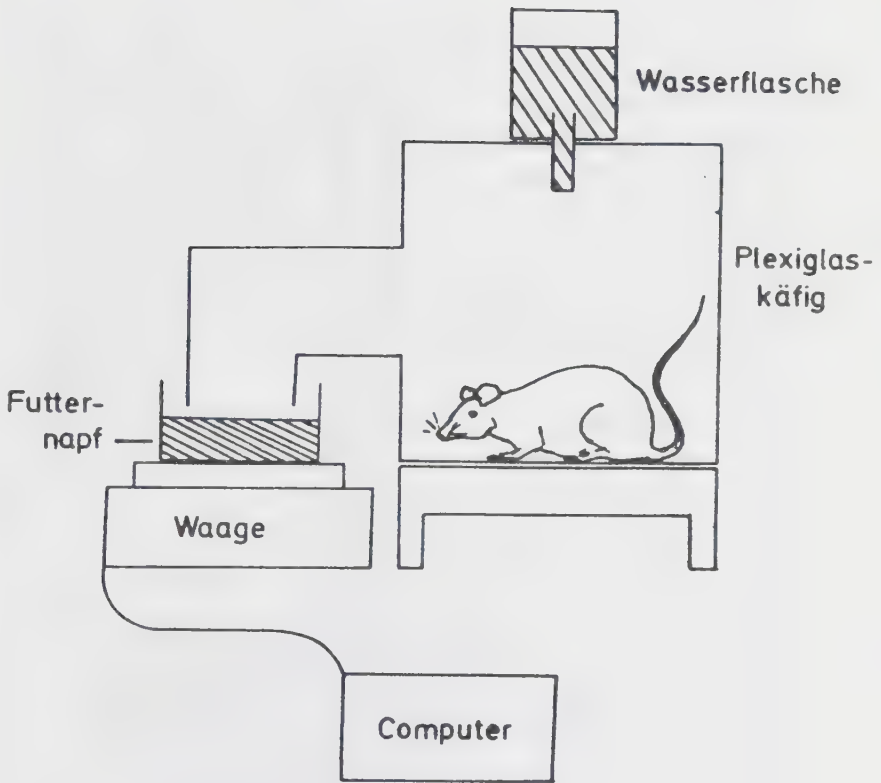


Abb 1 Versuchsanordnung zur Messung des Verzehrsmusters.

3.4 Operationen

3.4.1 Anatomie

Der Nervus vagus verlässt das ZNS im Bereich der Medulla oblongata und verläuft zunächst als sogenannter Kopfteil und später als Brustteil in zwei Aesten nach caudal. Nach dem Abgang des Nervus laryngeus recurrens im Brustteil führt der Nervus vagus hauptsächlich noch parasymphatische und idiotropsensible Fasern für das Herz, den Atmungsapparat, die Milz, die Leber, die Bauchspeicheldrüse, die Niere, die Nebenniere und den Magendarmtrakt mit Ausnahme von Colon descendens und Rektum. Der Nervus vagus verläuft in zwei Aesten ventrolateral am Oesophagus nach caudal durch das Zwerchfell. In der Lebergegend zweigen feine Fasern in einem Winkel von ca. 45° ab und versorgen die Leber. Dieser hepatische Ast des Nervus vagus besteht zu etwa 90 % aus afferenten Fasern und beinhaltet bei der Ratte nahezu alle Afferenzen der Leber [51,89]. Nach Meinung mancher Autoren verlaufen afferente Nervenfasern von der Leber jedoch auch über das Ganglion coeliacum und entlang der Blutgefäße [84,103,104]. Die efferente Innervation der Leber erfolgt, ausser über efferente Fasern des hepatischen Vagus, vor allem über sympathische und parasymphatische Fasern, die aus dem Plexus coeliacus entspringen [51].

Ziel der Operation war es, den vom rechten Ast des Vagus abgehenden hepatischen Ast zu ligieren und selektiv zu durchtrennen. Abb. 2 orientiert schematisch über den Verlauf des Nervus vagus im Abdomen der Ratte.

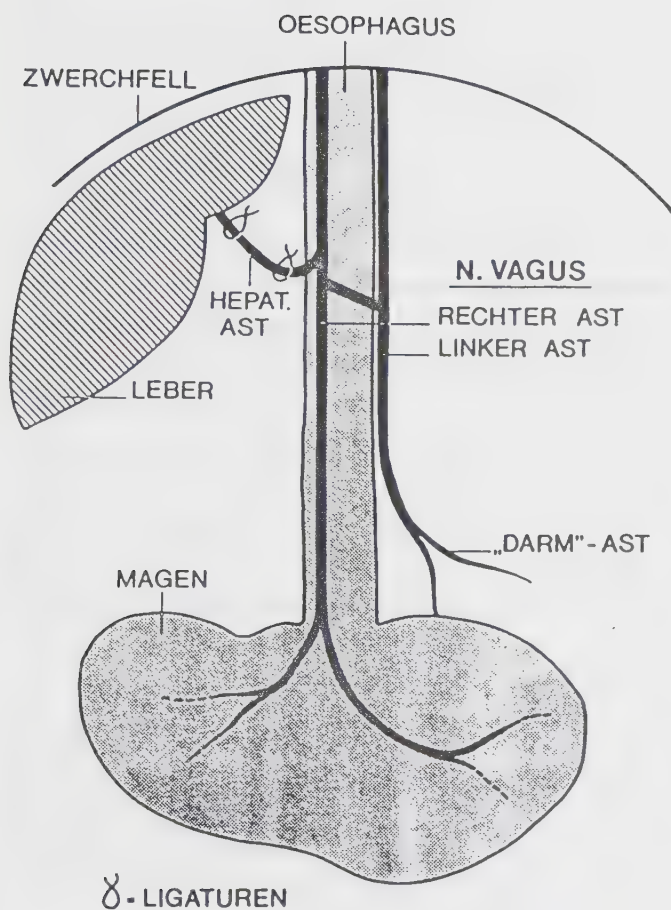


Abb.2 Verlauf des Nervus vagus im Abdomen der Ratte.

3.4.2 Durchführung der Vagotomie

Die Operation erfolgte während der Hellphase des Tag/Nacht-Zyklus nach einem mindestens 12-stündigen Futterentzug. Nur im Experiment 3 wurden die Tiere zum Teil ohne vorhergehenden Futterentzug operiert. Anästhesiert wurden die Ratten mittels intraperitonealer Injektion einer 2 : 1 Mischung von Ketavet[®] (Parke-Davis, München BRD, Ketamin-Hydrochlorid) und Rompun[®] (Bayer, Leverkusen BRD, Xylazin-Hydrochlorid). Wir verabreichten 1 ml dieser Mischung (76.9mg Ketamin-Hydrochlorid und 7.8mg Xylazin-Hydrochlorid) pro kg Körpergewicht (KG). Das Operationsfeld wurde rasiert und desinfiziert. In der Linea alba wurde die Bauchhöhle vom Processus xyphoideus bis zum Nabel eröffnet. Um eine bessere Uebersicht zu erhalten, wurde der Brustbeinknorpel mit einer Arterienklemme (Kocher-Ochsner) nach cranial gezogen. Der Magen wurde unter Schonung der Gefässe durchstochen. Danach wurde ein 50 cm langer Seidenfaden beidseitig durch die Magenwand geführt. Die beiden Fadenenden wurden mit einer Arterienklemme gefasst und über die Kante des OP-Tisches nach unten gehängt, um den Magen unter schonendem Zug nach caudal zu verlagern und so das Operationsfeld zu vergrößern. Der Magen wurde dabei mit in physiologischer NaCl-Lösung getränkten Tupfern umhüllt. Danach wurde ein Wundspreizer eingesetzt. Die weiteren Arbeitsschritte erfolgten unter dem Operationsmikroskop (Wild, Heerbrugg) bei 12- bis 15-facher Vergrößerung. Um den abdominalen Teil des Nervus vagus mit seinem Leberast darzustellen, war es zunächst notwendig, die Leber-Zwerchfell-Bänder zu durchtrennen. Danach wurde die ganze Leber vorsichtig auf die rechte Seite verlagert und mit feuchten Tupfern abgedeckt. Der hepatische Ast des Vagus war nun frei zugänglich und konnte mit kleinen Pinzetten und Federschere freipräpariert und im Abstand von ca. 1 cm zweimal mit Seide (2.0) ligiert werden. Dann wurde der

Nervenast mit einer Mikrofederschere (Aesculap, Tuttlingen BRD) zwischen den Ligaturen durchtrennt. Anschliessend wurde nach weiteren Verbindungen zwischen dem rechten Hauptast des Nervus vagus und der Leber gesucht. Verdächtige Fasern wurden gegebenenfalls auch durchtrennt. Darauf wurden alle Organe reponiert und 1 bis 2 ml physiologischer Kochsalzlösung in die Bauchhöhle gegeben. Die Bauchhöhle wurde schliesslich mit Sultanschen Kreuznähten, die Haut mit rückläufigen U-Nähten verschlossen. Als Kontrollen dienten scheinvagotomierte Ratten, bei denen die gleiche Operation durchgeführt wurde, ohne den hepatischen Vagusast zu ligieren und zu durchtrennen. Nach dem Eingriff wurde jeder Ratte 0.1 ml des Schmerzmittels Vetalgin[®] (Veterinaria AG, Zürich, Novaminsulfonium natrium) intramuskulär und 0.1 ml des Antibiotikums Vetagent[®] (Veterinaria AG, Zürich, Gentamycin) intraperitoneal injiziert. Alle Ratten eines Experimentes wurden immer am selben Tag operiert, wobei jeweils abwechselnd eine Ratte vagotomiert und eine scheinvagotomiert wurde. Für die Operation einer Ratte wurden ca. 30 Minuten benötigt. Nach dem Erwachen wurden die Tiere in ihre Käfige zurückgebracht, wo Wasser ad libitum zur Verfügung stand.

3.4.3 Verifikation der Vagotomie

Die Vollständigkeit der Vagotomie wurde jeweils unter dem Operationsmikroskop (Vergrösserung 24 x) überprüft. Dazu wurden die Ratten mit CO₂ getötet. Wir eröffneten die Bauchhöhle, suchten bei den vagotomierten Ratten nach den Ligaturen am Nervus vagus und prüften, ob Nervenfasern zwischen dem Oesophagus und der Leber zu finden waren. Generell erschien es uns allerdings wichtiger, die Vagotomie sehr exakt auszuführen, da die anatomischen Verhältnisse bei der Operation klarer waren, als bei der nachträglichen Verifikation. Vor der anatomischen Verifikation wurde gelegentlich noch eine "funktionelle Verifikation" versucht. Diese ist bei den betreffenden Experimenten beschrieben.

3.5 Statistik

Sofern nicht anders vermerkt, enthalten die Abbildungen und Tabellen die Mittelwerte der Ergebnisse mit dem Standardfehler des Mittelwertes. Zur Ueberprüfung der Signifikanz von Unterschieden zwischen Gruppenmittelwerten wurde beim Vergleich von 2 Mittelwerten der T-Test verwendet. Beim Vergleich von 3 Mittelwerten (Experiment 4) wurden eine einfaktorielle Varianzanalyse und anschliessend ein modifizierter T-Test [35] durchgeführt. In Experiment 3 wurden ferner die Streuungen der Mittelwerte vagotomierter und scheinvagotomierter Ratten mit dem F-Test verglichen. Generell bedienen wir uns dabei der zweiseitigen Fragestellung. Als Signifikanzgrenze galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Kapitel IV

EXPERIMENTE UND ERGEBNISSE

4.1 Experiment 1

4.1.1 Einführung

Im ersten Experiment wurde untersucht, ob die hepatische Vagotomie den Verzehr bei zeitlich limitierter Fütterung der fett(HF)-, kohlenhydrat(HK)- bzw. proteinreichen(HP) Diät (=Mahlzeitenfütterung) beeinflusst. Ferner interessierte die Frage, ob die bei der Umstellung von HF- auf HK- [76] bzw. von HK- auf HP-Diät [90,94] auftretende Futteraufnahme-Depression bei vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Es ist denkbar, dass bei der Adaptation an Mahlzeitenfütterung die Plasmakonzentrationen energieliefernder Metabolite am Ende einer Mahlzeit höhere Werte erreichen, als bei kontinuierlicher ad libitum Fütterung. Dadurch könnten postabsorptive, energostatistische Signale für die Regulation der Nahrungsaufnahme wichtiger werden. Nach hepatischer Vagotomie tritt auch die bei einem Anstieg der portalen Glukosekonzentration zu beobachtende Abnahme des intragastralen Druckes nicht auf [87]. Dieser sogenannte hepatogastrale Reflex könnte zu der bei Mahlzeitenfütterung beobachteten Verzögerung der Magenentleerung [15,16] beitragen. Da die Magenentleerung eine wichtige Stellgrösse bei der Regulation der Nahrungsaufnahme ist [91], könnte demnach bei Mahlzeitenfütterung das Verzehrverhalten vagotomierter Ratten durch den Wegfall des hepatogastralen Reflexes nach hepatischer Vagotomie verändert sein.

Frühere Experimente zeigten, dass Ratten, die an fettreiches Futter adaptiert sind, bei der Umstellung auf kohlenhydratreiches Futter vorübergehend hypophag werden [31,58,76]. Die Ursache dieser Verzehrsdepression ist unklar. Postabsorptive, metabolische Signale könnten daran beteiligt sein. So führt die Anpassung an fettreiche Nahrung offenbar zu einer verminderten Glukosetoleranz [31], was durch die gesteigerte Fettsäureoxidation bei fettreicher Fütterung bedingt sein dürfte [77]. Unmittelbar nach der Umstellung von fett- auf kohlenhydratreiches Futter sind die Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren und die Fettsäureoxidation noch erhöht [76]. Letzteres wurde ebenfalls als Ursache der gleichzeitig auftretenden Hypophagie in Betracht gezogen [76]. Da die hepatische Oxidation von Fettsäuren ein vagal vermitteltes Feedback Signal auszulösen scheint [48,93], könnte demnach die unmittelbar nach der Umstellung von HF- auf HK-Diät zu beobachtende Hypophagie bei Ratten mit hepatischer Vagotomie durch den Wegfall dieses Feedback Signals schwächer ausgeprägt sein [76,25].

Wiederholt wird in der Literatur über einen Rückgang der Nahrungsaufnahme bei eiweissreicher Fütterung berichtet [90,94]. Die Ursachen dieser Verzehrsdepression sind weitgehend unklar [90]. Es kommen dafür vor allem eine Erhöhung der Plasmaaminosäurenspiegel sowie eine Hemmung der Magenentleerung in Betracht [92].

4.1.2 Versuchsanordnung

Bei 14 vagotomierten und 14 scheinvagotomierten Ratten, die an die HF-Diät gewöhnt waren, wurden die kumulative Futterraufnahme über 24 Stunden und das Körpergewicht (KG) zu Beginn der Dunkelperiode täglich um 10.00 Uhr bestimmt. Nachdem der ad libitum Verzehr über mehrere Tage relativ konstant war, erhielten die Ratten jeden Tag nur noch während der ersten 5 Stunden der Dunkelperiode (10.00 - 15.00 Uhr) ihr Futter (=Mahlzeitenfütterung). Futterraufnahme und

KG wurden weiterhin täglich bestimmt. Sobald der 5-Stunden Verzehr ein Plateau erreichte, stellten wir die Ratten wieder auf ad libitum Fütterung um, bis der Verzehr sich wiederum auf einem Niveau einpendelte. Hierauf erhielten die Ratten ihr Futter nur zweimal täglich für jeweils 2 Stunden, in den letzten 2 Stunden der Hellphase (08.00 - 10.00 Uhr) und in der Mitte der Dunkelphase (15.00 - 17.00 Uhr). Auch dieses Regime wurde solange beibehalten, bis die tägliche Futteraufnahme nicht mehr weiter anstieg. Danach folgte wieder eine Phase mit ad libitum Fütterung. Schliesslich stellten wir die Ratten von der HF- auf die HK-Diät um und bestimmten Futteraufnahme und KG auch vor und nach dieser Umstellung.

Die oben beschriebene Prozedur wurde auch bei HK-Fütterung und anschliessend bei HP-Fütterung durchgeführt.

4.1.3 Ergebnisse

Vagotomierte und scheinvagotomierte Ratten wurden bei fettreicher Fütterung nach der Umstellung von ad libitum Fütterung auf 5 Stunden-Fütterung zunächst hypophag (Abb.3). Danach nahm der tägliche Verzehr bei beiden Gruppen etwa bis zum 5. Tag nach der Umstellung (Tag 8, Abb. 3) zu und blieb dann annähernd konstant, war aber etwas niedriger als bei ad libitum Fütterung. Nach der Umstellung von 5 Stunden-Fütterung auf ad libitum-Fütterung wurden vagotomierte und scheinvagotomierte Ratten kurzfristig hyperphag (Tag 13 und 14, Abb. 3). Schon am 3. Tag nach der Umstellung entsprach der Verzehr jedoch wieder den am Versuchsbeginn (Tag 1 und 2, Abb. 3) gemessenen Werten. An keinem Tag des Versuchs waren der Verzehr oder das KG (Abb. 3) vagotomierter und scheinvagotomierter Ratten signifikant verschieden.

Auch bei der anschliessenden zweimaligen 2-stündigen Fütterung pro Tag verhielten sich beide Gruppen gleich (Tab. 4). Dabei fiel auf, dass vagotomierte und scheinvagotomierte Ratten bei der Mahlzeit

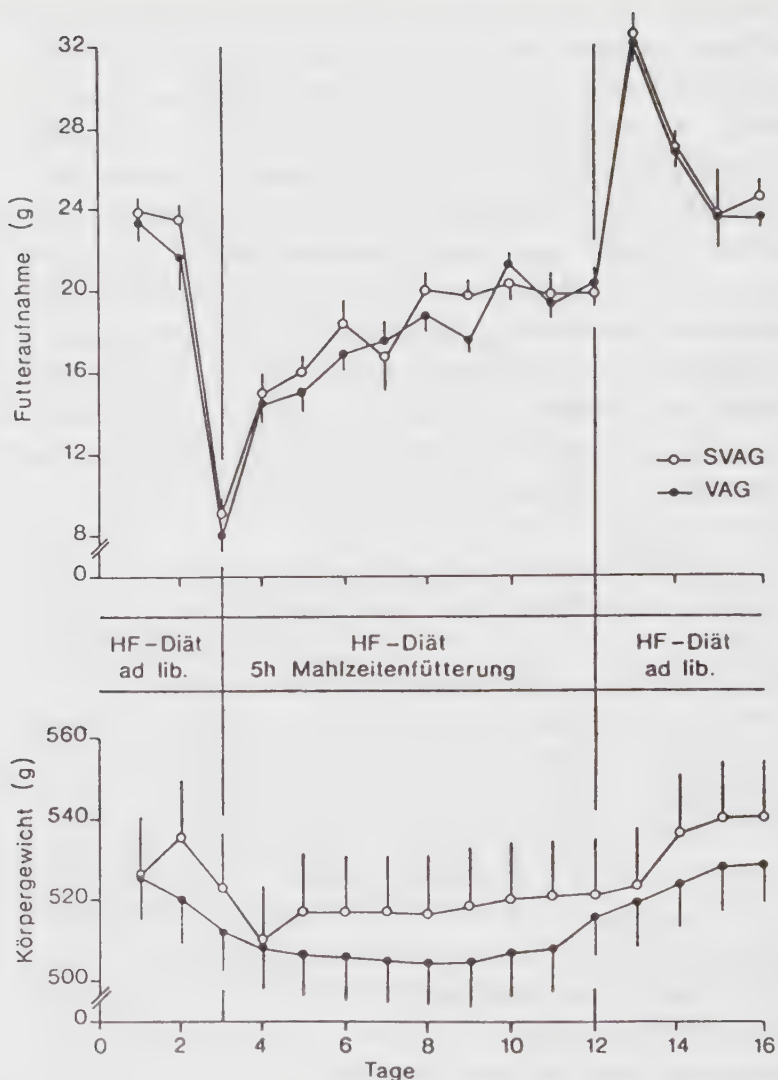


Abb. 3 Kumulative Futteraufnahme und Körpergewicht der vagotomierten (VAG) und scheinvagotomierten (SVAG) HF-Ratten bei ad libitum Fütterung und 5-stündiger Fütterung pro Tag.

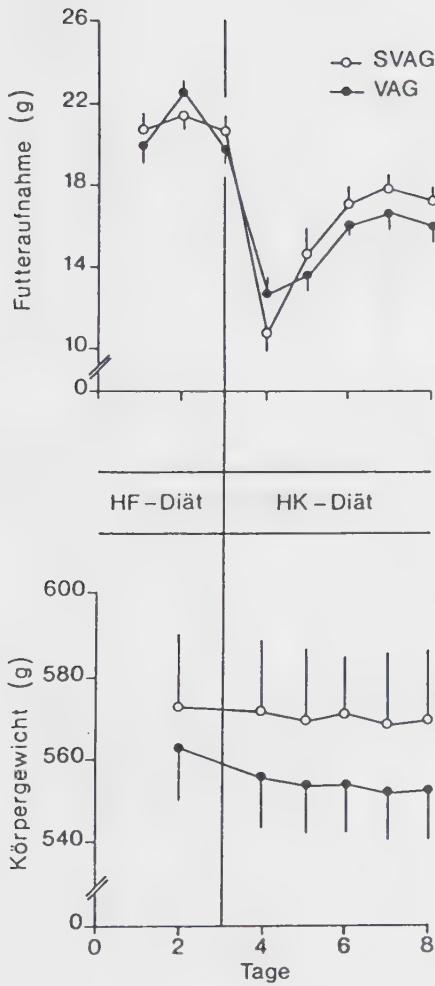


Abb.4 Kumulative Futteraufnahme und Körpergewicht der vagotomierten (VAG) und scheinvagotomierten (SVAG) Ratten bei ad libitum Fütterung nach der Umstellung von der HF- zur HK-Diät.

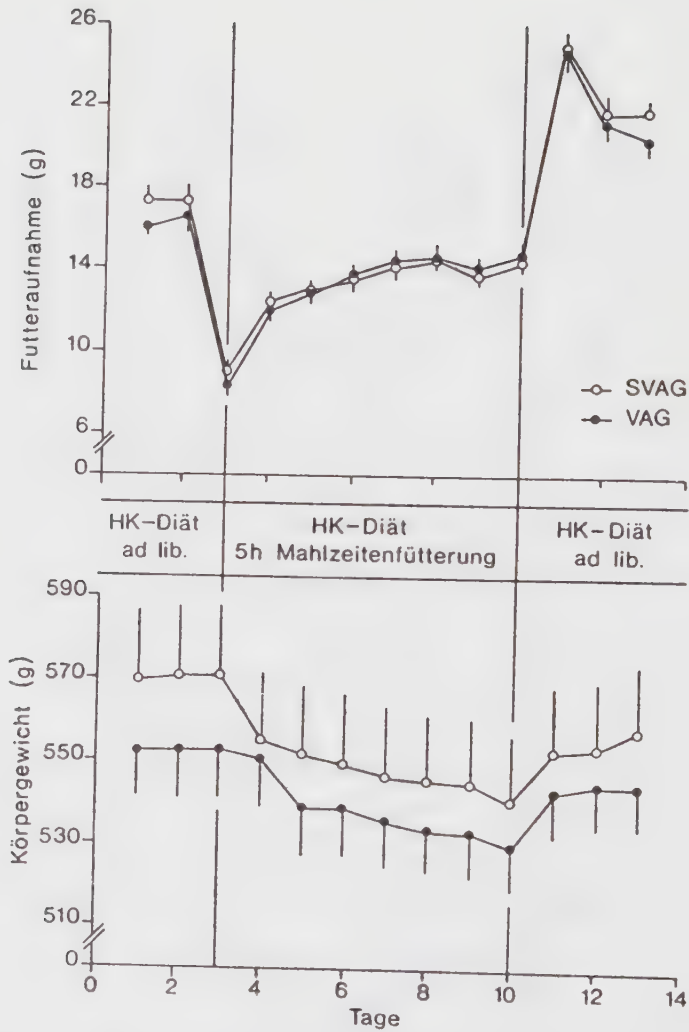


Abb.5 Kumulative Futtermaufnahme und Körpergewicht der vagotomierten (VAG) und scheinvagotomierten (SVAG) HK-Ratten bei ad libitum Fütterung und 5-stündiger Fütterung pro Tag.

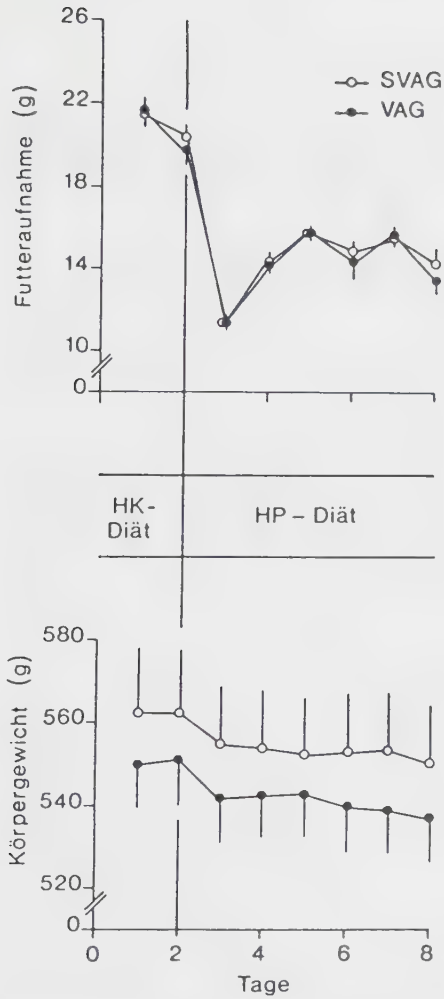


Abb.6 Kumulative Futteraufnahme und Körpergewicht der vagotomierten (VAG) und scheinvagotomierten (SVAG) Ratten nach der Umstellung von der HK- zur HP-Diät.

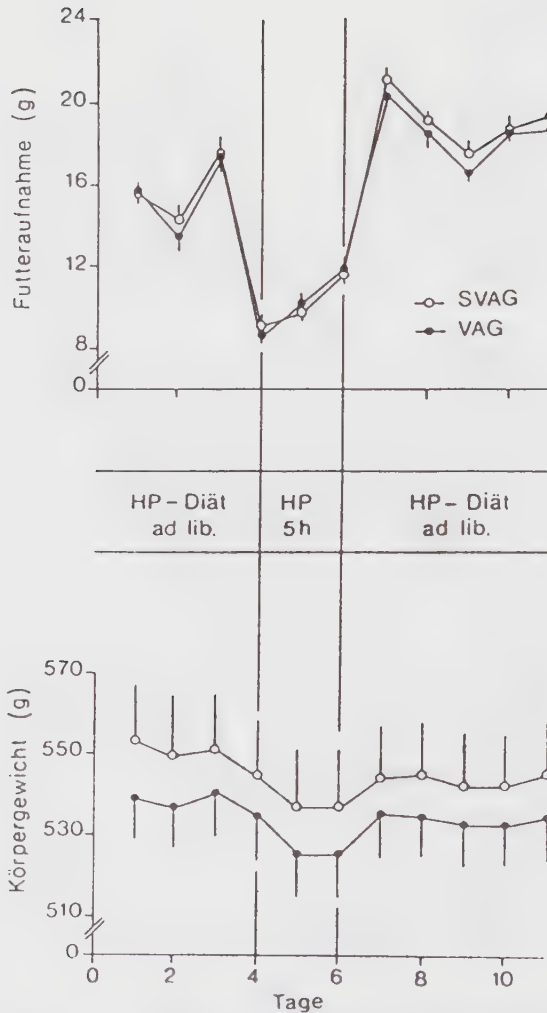


Abb.7 Kumulative Futteraufnahme und Körpergewicht der vagotomierten (VAG) und scheinvagotomierten (SVAG) HP-Ratten bei ad libitum Fütterung und 5-stündiger Fütterung pro Tag.

während der Dunkelphase (15.00 - 17.00 Uhr) deutlich mehr frassen, als bei der Mahlzeit während der Hellphase (08.00 - 10.00 Uhr) (Tab.4).

Tab. 4

Futterraufnahme von vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten bei zweimal 2-stündiger Fütterung pro Tag.

		2 Std. Futterraufnahme (g)	
		Ende Hellphase (08.00-10.00)	Mitte Dunkelphase (15.00-17.00)
Tag 1	SVAG	---	12.4±0.7
	VAG	---	12.0±0.4
Tag 2	SVAG	6.2±0.4	11.9±0.4
	VAG	5.5±0.4	11.6±0.8
Tag 3	SVAG	7.0±0.5	11.9±0.6
	VAG	6.9±0.7	12.4±0.5
Tag 4	SVAG	7.2±0.5	12.4±0.7
	VAG	7.5±0.8	13.0±0.9
Tag 5	SVAG	7.6±0.6	12.1±0.8
	VAG	7.0±0.6	12.0±0.7

SVAG=scheinvagotomierte Ratten (n=14)

VAG=vagotomierte Ratten (n=14)

Vagotomierte und scheinvagotomierte Ratten wurden nach der Umstellung von der HF- auf die HK-Diät, sowie nach der Umstellung von der HK- auf die HP-Diät hypophag (Abb. 4 bzw. Abb. 6).

Sowohl bei kohlenhydratreicher als auch bei proteinreicher Fütterung war der Verlauf der täglichen Futteraufnahme während und nach der 5-stündigen Fütterung pro Tag bei vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten gleich (Abb. 3 - Abb. 7).

4.1.4 Besprechung der Ergebnisse

Unter ad libitum-Fütterungsbedingungen wirkte sich die hepatische Vagotomie auf die Futteraufnahme nicht aus [5,7,57,103]. Nach den Ergebnissen des 1.Experimentes spielen vagal vermittelte Signale der Leber, unabhängig von der Nährstoffzusammensetzung der Versuchsdiät, auch bei zeitlich limitierter Fütterung (=Mahlzeitenfütterung) für die Regulation der Nahrungsaufnahme keine Rolle. Auch der, die Magenmotorik hemmende hepatogastrale Reflexbogen, der bei Ratten mit hepatischer Vagotomie unterbrochen ist [87], beeinflusst demnach die Nahrungsaufnahme unter den getesteten Bedingungen nicht.

Während der zweimaligen 2-stündigen Fütterung pro Tag konsumierten die Ratten in der Dunkelfase nach 5 Stunden Futterentzug etwa doppelt soviel wie in der Hellphase nach 15 Stunden Futterentzug (Tab.4). Dieser Nebenfund entspricht Ergebnissen, die in Untersuchungen an zeitlich restriktiv gefütterten Hunden erhalten wurden [73], und deutet auf einen endogenen, circadianen Rhythmus der Nahrungsaufnahme hin, der nicht homöostatisch geregelt ist.

Die nach der Umstellung von HF- auf HK-Diät auftretende Verzehrsdepression wurde durch die hepatische Vagotomie nicht beeinflusst. Dies spricht gegen die Annahme, dass anhaltend hohe Plasmaspiegel freier Fettsäuren nach fettreicher Fütterung, und damit eine vermehrte Oxidation der Fettsäuren die Ursache der betreffenden Hypophagie sind [76]. Die Fettsäurenoxidation scheint nämlich ein hepatisches, vagal vermitteltes Sättigungssignal auszulösen [47]. Auch für die nach der Umstellung von kohlenhydratreicher auf proteinreiche Fütterung auftretende Futteraufnahmepression [90,94] sind von der Leber ausgehende vagal vermittelte Signale offenbar nicht notwendig.

Das generelle Ausbleiben eines Effektes der hepatischen Vagotomie auf die Futteraufnahme in diesem Experiment lässt sich nicht durch Unvollständigkeit der hepatischen Vagotomie oder gar durch eine Wiederherstellung der Nervenleitung erklären, wie sie verschiedene Autoren bei subdiaphragmatischer oder hepatischer Vagotomie beschreiben [24,105].

Vor der anatomischen Verifikation der Vagotomien bzw. Scheinvagotomien (siehe Kapitel 3), injizierten wir 7 scheinvagotomierten und 7 vagotomierten Ratten 1.3 - 1.5 ml Na-L-Malat-Lösung (2.5 mol/l) subkutan. Den Kontrollratten (7 scheinvagotomierten und 7 vagotomierten) wurde die gleiche Menge einer Kochsalzlösung (2.5 mol/l) injiziert. Bei vagotomierten Ratten hatte subkutan injiziertes Malat keinen Einfluss auf die 2 Stunden-Futteraufnahme. (Futteraufnahme nach Malatinjektion: 3.0 ± 0.5 g, nach NaCl-Injektion: 3.2 ± 0.6 g). Bei den scheinvagotomierten Ratten führte Malat jedoch zu einer drastischen Verzehrsreduktion (2 Stunden-Futteraufnahme nach Malatinjektion: 1.5 ± 0.3 g, nach NaCl-Injektion 2.9 ± 0.5 g, $p < 0.05$). Das Resultat dieser "funktionellen Kontrolle" steht im Einklang mit früheren Befunden [43] und schliesst aus, dass der fehlende Effekt der hepatischen Vagotomie auf den Verzehr unter den getesteten Bedingungen durch eine Wiederherstellung der Nervenleitung bedingt war.

4.2 Experiment 2

4.2.1 Einleitung

Es ist bekannt, dass Ratten und andere Spezies mässige Veränderungen in der energetischen Dichte des Futters durch Mehr- oder Minderverzehr kompensieren [11,52,75]. Dies gilt als Indiz für eine energostatische Regulation der Nahrungsaufnahme. Da die Leber im intermediären Stoffwechsel eine zentrale Rolle spielt, könnten hepati-

sche Signale bei der energostatistischen Regulation der Nahrungsaufnahme eine wichtige Rolle spielen, zumal metabolische Rezeptoren der Leber, wie bereits erwähnt (siehe Kapitel II), nicht nur den Glucoseabbau, sondern auch die Oxidation von Fettsäuren und anderen energieliefernden Substraten registrieren [43,44,47]. In Experiment 2 wurde deshalb untersucht, ob Ratten nach hepatischer Vagotomie bzw. Scheinvagotomie auf Veränderungen der energetischen Dichte der Versuchsdiät unterschiedlich reagieren.

4.2.2 Versuchsanordnung

Bei 6 scheinvagotomierten und 6 vagotomierten Ratten mit einem mittleren KG von 400 ± 7 g bzw. 407 ± 6 g wurden die kumulative Futteraufnahme und das Verzehrsmuster mit der in Kapitel III beschriebenen computergesteuerten Anlage über insgesamt 28 Tage kontinuierlich aufgezeichnet. Das KG wurde täglich bestimmt. Die Ratten erhielten ein Futter, das bezüglich der Nährstoffzusammensetzung der MF-Diät entsprach, das jedoch durch unterschiedlichen Zusatz von Polythylenpulver auf eine energetische Dichte von 21, 15 bzw. 10 kJ/g eingestellt wurde (Tab.5). Die ersten 3 Tage erhielten die Ratten das Futter mit der energetischen Dichte von 15 kJ/g, was bezüglich der energetischen Dichte ungefähr einer normalen Labordit entspricht. Danach erhielten die Tiere für 11 Tage das Futter mit der geringsten energetischen Dichte (10 kJ/g), anschliessend für 7 Tage die Diät ohne Polyäthylen mit der grossten energetischen Dichte (21 kJ/g) und die letzten 7 Tage wieder die Diät mit 10 kJ/g energetischer Dichte. Der Wechsel der Diäten erfolgte jeweils zu Beginn der Hellphase.

Tab. 5

Zusammensetzung der MF-Diäten unterschiedlicher energetischer Dichte

	21kJ/g	15kJ/g	10kJ/g
	%	%	%
Kasein ¹	15.32	11.31	7.19
Maisstärke ²	54.71	40.21	25.69
Sojaöl ³	4.13	2.99	1.94
Rindertalg ⁴	11.21	8.24	5.26
Schweineschmalz ⁵	6.15	4.52	2.89
Vitaminmischung ⁶	3.57	2.63	1.68
Mineralstoffmischung ⁷	4.76	3.47	2.24
Methionin ⁸	0.15	0.11	0.07
Polyäthylpulver ⁹	-	26.52	53.04
Total	100.00	100.00	100.00

ad 1) Säurekasein (UFAG, Sursee), Proteingehalt: 89%

ad 2) Blattmann, Wädenswil

ad 3) Sais (Horn)

ad 4), 5) Häute- und Fettwerk AG, Zürich

ad 6), 7) Kliba (Kaiseraugst)

ad 8) dl-Methionin (UFA-med, Sursee)

ad 9) Lupolen (BASF, Ludwigshafen, BRD)

4.2.3 Ergebnisse

In den ersten 3 Tagen frassen vagotomierte und scheinvagotomierte Ratten bei Verfütterung der Diät mit mittlerer energetischer Dichte (15 kJ/g) gleich viel (Abb. 8). Auch bezüglich der Mahlzeitgrösse und -frequenz (Abb.10), ergaben sich zwischen vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten keine Unterschiede. Beim anschliessenden Wechsel zur Diät mit der geringsten energetischen Dichte (10 kJ/g), sank die tägliche Futteraufnahme beider Gruppen zunächst auf die Hälfte der Futteraufnahme der vorangegangenen Tage, stieg dann aber bei beiden Gruppen kontinuierlich an. Dabei tendierten die vagotomierten Ratten ab dem 4. Tag nach dem Wechsel (Tag 7) in der Hellphase zu einem höheren Verzehr (Abb. 8 und Abb. 9). Neun Tage nach dem Futterwechsel (Tag 12 des Versuchs) frassen die vagotomierten Ratten in der Hellphase signifikant mehr als die scheinvagotomierten Ratten (Abb. 8 und Abb. 9). Beim Wechsel zur Diät mit der hohen energetischen Dichte (21 kJ/g) reduzierten vagotomier- te und scheinvagotomierte Ratten die Futteraufnahme auf ca. 60 % der unmittelbar vorher aufgenommenen Menge (Abb. 8). Trotz dieser drastischen Reduktion der aufgenommenen Futtermenge war die Energieaufnahme am ersten Tag nach der Umstellung (Tag 15 des Versuchs) bei vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten stark erhöht und nahm dann bei beiden Gruppen kontinuierlich ab (Abb. 9). Das KG vagotomierter und scheinvagotomierter Ratten stieg beim Verzehr der Diät mit der hohen energetischen Dichte (21 kJ/g) am stärksten an (Abb. 9). Beim erneuten Wechsel zur Diät mit niedriger energeti- scher Dichte (10 kJ/g) frassen die vagotomierten Ratten in der Hell- phase wieder mehr als die scheinvagotomierten Ratten (Abb. 8 und Abb. 9). Am 6. Tag nach dem erneuten Diätwechsel (Tag 27 des Versuchs) war der betreffende Unterschied signifikant (Abb. 8 und Abb. 9). Während der Fütterung der Diäten mit 15 beziehungsweise 21

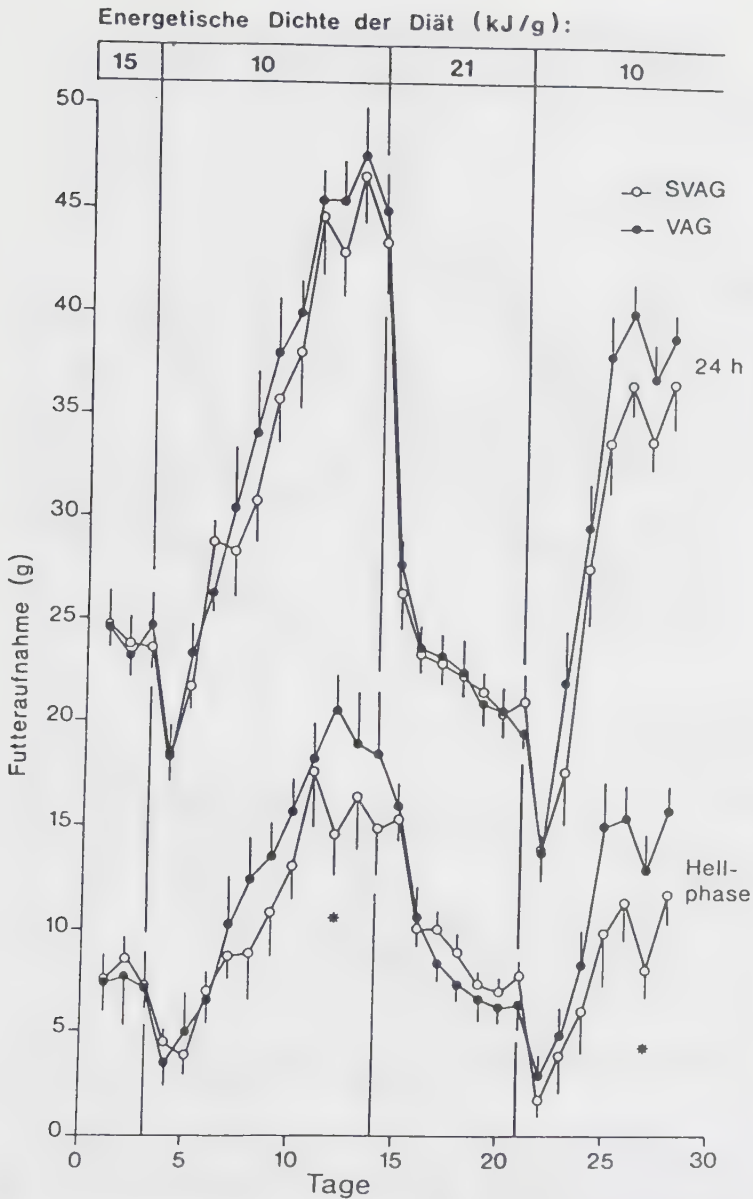


Abb.8 Einfluss der energetischen Dichte des Futters auf die kumulative Futteraufnahme (g) von vagotomierten (VAG) und scheinvagotomierten (SVAG) Ratten in der Hellphase und über 24h.

* = $p < 0.05$

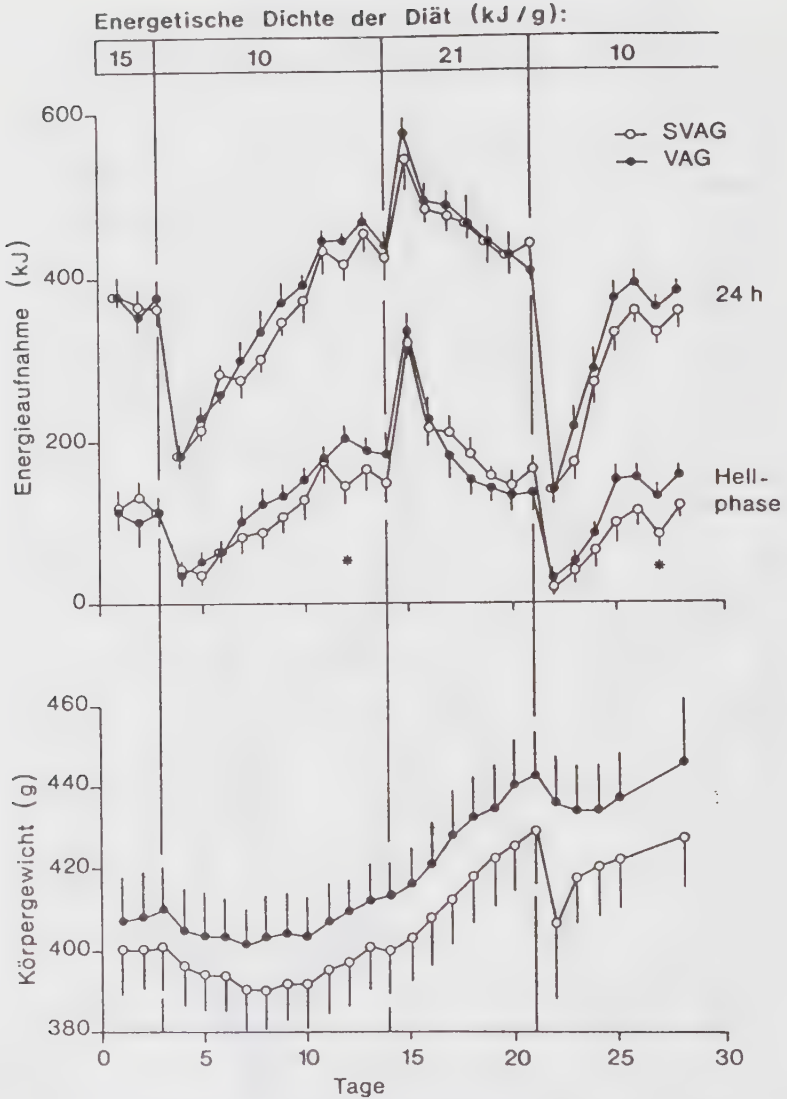


Abb.9 Einfluss der energetischen Dichte des Futters auf die kumulative Energieaufnahme (kJ umsetzbare Energie) in der Hellphase und über 24h sowie auf das Körpergewicht von vagotomierten (VAG) und scheinvagotomierten (SVAG) Ratten.

* = $p < 0.05$

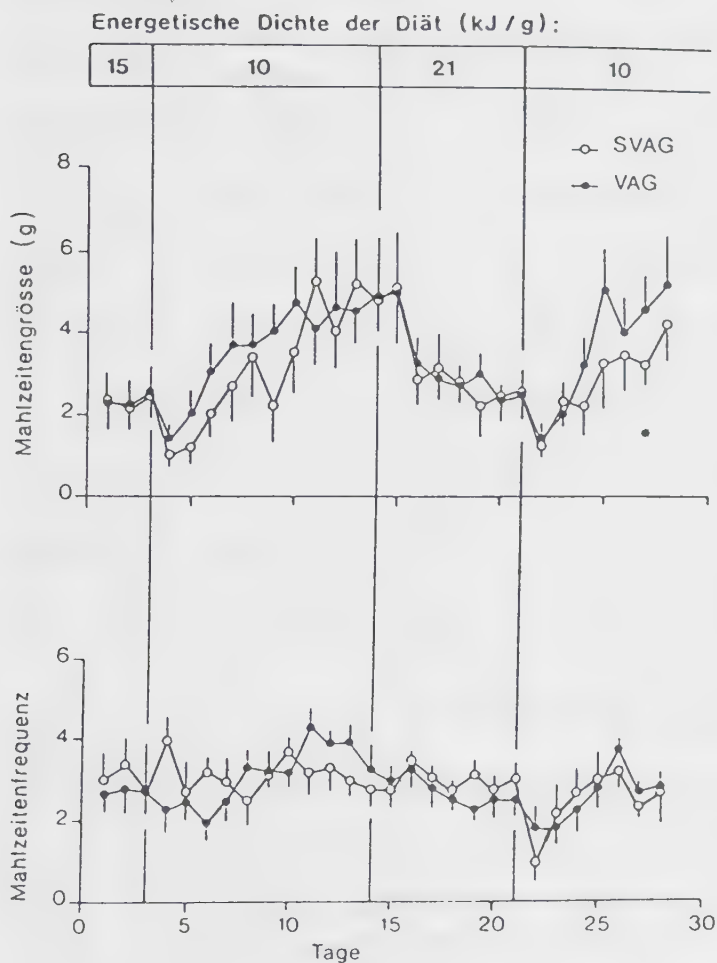


Abb.10 Einfluss der energetischen Dichte des Futters auf die Mahlzeitfrequenz und -grösse von vagotomierten (VAG) und scheinvagotomierten (SVAG) Ratten in der Hellphase.

* = $p < 0.05$

kJ/g energetischer Dichte unterschied sich das Verzehrsmuster vagotomierter und scheinvagotomierter Ratten weder in der Dunkelphase (nicht dargestellt) noch in der Hellphase signifikant (Abb. 10). Nach dem Wechsel zur Diät mit 10 kJ/g schien jedoch die Mahlzeitengrösse bei vagotomierten Ratten schneller zuzunehmen als bei scheinvagotomierten Ratten. Vagotomierte Ratten nahmen am Tag mit der signifikant grösseren Futteraufnahme während der Hellphase auch signifikant grössere Mahlzeiten zu sich (Abb. 10 Tag 27). Insgesamt kompensierten vagotomierte und scheinvagotomierte Ratten Veränderungen in der energetischen Dichte der Diät eher durch eine Modulation der Mahlzeitengrösse als der Mahlzeitfrequenz (Abb. 10). Der Versuch wurde unter vergleichbaren Bedingungen, jedoch ohne Aufzeichnung des Verzehrsmusters, noch zweimal mit anderen Ratten wiederholt. Dabei frassen vagotomierte Ratten nach dem Wechsel zur Diät mit geringer energetischer Dichte (10 kJ/g) in der Hellphase jeweils etwas mehr als scheinvagotomierte Ratten. Punktuell waren die betreffenden Unterschiede ebenfalls signifikant.

4.2.4 Besprechung der Ergebnisse

Bei der kumulativen Futteraufnahme über 24 Stunden bestand während des gesamten Versuchs kein signifikanter Unterschied zwischen vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten. Die Leber ist demnach auch bei Veränderungen in der energetischen Dichte der Versuchsdiät für die Regulation der Nahrungsaufnahme nicht essentiell. Von der Diät mit der geringsten energetischen Dichte (10 kJ/g) schienen die vagotomierten Ratten in der Hellphase jedoch generell etwas mehr zu fressen als die scheinvagotomierten Ratten. Hepatische Signale könnten demnach, zumindest beim Verzehr einer Diät mit geringer energetischer Dichte, an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sein. Kraly et al. beobachteten bei Ratten, die mit einer Milchdiät relativ geringer energetischer Dichte gefüttert wurden, nach hepatischer

Vagotomie ebenfalls eine gesteigerte Futteraufnahme [40]. In einer Untersuchung wurde zudem bei Ratten mit hepatischer Vagotomie eine teilweise Verschiebung der Futteraufnahme von der Dunkelfase in die Hellphase festgestellt [26]. Allerdings waren auch diese Effekte nur gering.

Leider lässt sich aufgrund des geringen Verzehrunterschieds nicht eindeutig feststellen, ob die leichte Hyperphagie von vagotomierten gegenüber scheinvagotomierten Ratten in der Hellphase durch eine erhöhte Mahlzeitfrequenz oder durch grössere Mahlzeiten bedingt war. Insgesamt kompensierten sowohl die vagotomierten als auch die scheinvagotomierten Ratten die Veränderungen in der energetischen Dichte des Futters eher durch eine Veränderung der Mahlzeitgrösse, als durch eine Veränderung der Mahlzeitfrequenz. Johnson et al. [36] dagegen machten umgekehrte Beobachtungen. Die Ursache für diese Diskrepanz ist unbekannt. Möglicherweise beruht der Unterschied darauf, dass es für die Ratten unter unseren Versuchsbedingungen anstrengender war ans Futter zu kommen (siehe Kapitel III), als in der zitierten Untersuchung. Bei Ratten, denen der Zugang zum Futter erschwert wird, nimmt nämlich die Mahlzeitgrösse zu, während die Mahlzeitfrequenz abnimmt [38,56],

Als Ursache für den Rückgang der Energieaufnahme nach Umstellung der Tiere auf die Diät mit geringer energetischer Dichte (10 kJ/g) kommt in erster Linie das limitierte Fassungsvermögen des Magens in Betracht, das sich offenbar längerfristig der aufgenommenen Nahrungsmenge anzupassen vermag [2,50].

4.3 Experiment 3

4.3.1 Einführung

Ratten nehmen ihr Futter in ca. 8 - 10 Mahlzeiten pro Tag zu sich [54]. Im allgemeinen ist dabei eine signifikante positive Korrelation zwischen der Grösse einzelner Mahlzeiten und der Dauer des nachfolgenden Mahlzeitenintervalls feststellbar [17,53]. Dies könnte ein Ausdruck dafür sein, dass die Metabolisierung der aufgenommenen Nährstoffe die Dauer des folgenden Mahlzeitenintervalls determiniert. Die Metabolisierung unterschiedlicher energieliefernder Substrate scheint in der Tat ein vagal vermitteltes hepatisches Sättigungssignal auszulösen, welches unter bestimmten Bedingungen das Mahlzeitenintervall mitbestimmt [42,43,44,47]. Die hepatische Vagotomie sollte demnach das Verzehrsmuster, vor allem die Dauer der Mahlzeitenintervalle bzw. die Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Mahlzeitenintervall beeinflussen. Die Menge des täglich aufgenommenen Futters muss dabei nicht notwendigerweise verändert sein. In Experiment 3 wurde deshalb der Einfluss der hepatischen Vagotomie auf das Verzehrsmuster genau untersucht. Insbesondere schien es interessant, das Verzehrsmuster unmittelbar vor und nach der Operation aufzuzeichnen. Andere Autoren, die keinen Effekt der hepatischen Vagotomie auf die Futteraufnahme bzw. das Verzehrsmuster fanden, massen unmittelbar nach der hepatischen Vagotomie nur die kumulative Futteraufnahme [7,103] oder zeichneten das Verzehrsmuster erst nach einer mehrtägigen postoperativen Erholungsphase auf [5,57]. In mindestens zwei Untersuchungen wurde jedoch bereits unmittelbar nach Durchtrennung des hepatischen Vagusastes eine geringgradige Hyperphagie beobachtet [26,40]. In den betreffenden Experimenten waren die Ratten an eine flüssige, schmackhafte Diät adaptiert [40], oder der hepatische Vagusast wurde erst einige Tage nach der eigentlichen Operation, durch Ziehen an einem bei der Operation um den Nerv geschlungenen Faden, durchtrennt (=Akutvagotomie) [26].

4.3.2 Versuchsanordnung

Bei 12 HF-Ratten mit einem KG von 304 ± 5 g wurde das Verzehrmuster über mehrere Tage registriert. Danach teilten wir die Ratten anhand der ermittelten Daten in zwei möglichst gleiche Gruppen ein. Nach einem 12-stündigen Futterentzug während der Dunkelfase wurden die 12 Ratten in den ersten 6 Stunden der Hellphase operiert. Dabei wurde jeweils abwechselnd eine Ratte vagotomiert und eine scheinvagotomiert. Etwa 3 Stunden nach Beendigung der letzten Operation waren alle Ratten munter und erhielten wieder Zugang zum Futter (siehe Material und Methoden). Das Verzehrmuster wurde nun für die folgenden viereinhalb Tage bei ad libitum Fütterung kontinuierlich registriert und ausgewertet. Zur genaueren Analyse des Verzehrmusters wurde anschliessend der Korrelationskoeffizient zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des jeweils folgenden Mahlzeitintervalls aus allen in den Dunkelphasen vor und nach der Operation registrierten Mahlzeiten für vagotomierte und scheinvagotomierte Ratten separat berechnet.

Mit einer Gruppe von 12 MF-Ratten mit einem KG von 254 ± 3 g, die wir in gleicher Weise, jedoch ohne vorangehenden Futterentzug operierten, wiederholten wir die Verzehrmusteraufzeichnung unmittelbar vor und nach der Operation.

4.3.3 Ergebnisse

Die hepatische Vagotomie hatte bei HF- und MF-Ratten keinen Einfluss auf die kumulative Futteraufnahme und auf die mittlere Mahlzeitengrösse und -frequenz (Tab. 6 und 7).

Die vor der Operation bei allen HF- und MF-Ratten feststellbare signifikante positive Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des folgenden Mahlzeitenintervalls verschwand unmittelbar nach hepatischer Vagotomie (HF-Ratten: Abb.11, MF-Ratten: Abb.12). 14 Tage nach hepatischer Vagotomie trat die betreffende Korrelation bei HF-

Tab. 6

Mahlzeitgrösse und -frequenz von HF-Ratten vor und nach hepatischer Vagotomie bzw. Scheinvagotomie

TAG		Hellphase		Dunkelphase		FA
		MF	MG	MF	MG	
1	SVAG	2.0±0.4	2.5±0.2	6.2±0.5	2.5±0.2	20.0±0.4
	VAG	1.8±0.5	2.1±0.3	6.2±0.6	2.7±0.4	19.0±1.8
2	SVAG	1.5±0.6	1.7±0.5	5.8±0.5	3.0±0.5	19.9±0.6
	VAG	1.7±0.2	2.1±0.2	5.7±0.5	2.7±0.3	19.0±1.2
3	SVAG	2.2±0.5	2.7±0.5	Futterentzug		5.5±0.6
	VAG	2.0±0.2	1.8±0.2			3.8±0.5
4	SVAG	Operation		3.7±0.3	2.9±0.8	10.7±1.0
	VAG			4.2±0.8	2.4±0.4	10.1±1.0
5	SVAG	1.7±0.3	2.5±0.4	2.8±0.4	3.0±0.4	13.0±1.1
	VAG	1.8±0.2	3.1±0.3	3.2±0.3	3.1±0.4	15.5±1.0
6	SVAG	3.2±0.2	2.0±0.4	3.7±0.3	3.1±0.6	17.9±1.2
	VAG	2.2±0.3	2.7±0.4	4.7±0.2	3.0±0.4	20.0±1.5

FA=Futtermaufnahme pro 24 Std. (g)

MF=Mahlzeitfrequenz

MG=Mahlzeitgrösse (g)

SVAG=Scheinvagotomie

VAG=Vagotomie

Tab. 7

Mahlzeitgrösse und -frequenz von MF-Ratten vor und nach hepatischer Vagotomie bzw. Scheinvagotomie

TAG		Hellphase		Dunkelphase		FA
		MF	MG	MF	MG	
1	SVAG	1.2±0.4	0.9±0.4	8.5±0.6	2.2±0.2	20.8±0.6
	VAG	1.2±0.5	1.0±0.4	8.3±1.0	2.4±0.2	21.1±0.5
2	SVAG	1.3±0.6	0.6±0.3	8.5±0.4	1.9±0.2	18.8±0.4
	VAG	1.5±0.6	0.7±0.4	7.8±0.9	2.3±0.2	19.0±0.6
3	SVAG	Operation		2.5±0.4	1.6±0.4	4.0±0.4
	VAG			1.7±0.5	1.9±0.2	3.2±1.0
4	SVAG	0.8±0.2	1.1±0.3	5.3±0.7	1.7±0.4	10.2±1.2
	VAG	1.0±0.5	1.3±0.2	4.2±0.5	2.0±0.5	10.0±2.0
5	SVAG	2.2±0.5	1.3±0.3	5.7±0.3	2.1±0.4	15.2±1.3
	VAG	2.3±0.6	1.5±0.3	5.7±0.6	2.2±0.4	16.0±1.2

FA=Futtermaufnahme pro 24 Std. (g)

MF=Mahlzeitfrequenz

MG=Mahlzeitgrösse (g)

SVAG=Scheinvagotomie

VAG=Vagotomie

Ratten wieder auf (Abb.11). Die in Abb. 11 und 12 dargestellten Korrelationskoeffizienten wurden jeweils aus mindestens 35 Wertepaaren berechnet. Die Tabellen 8 und 9 zeigen nochmals die Mahlzeitgrösse vagotomierter und scheinvagotomierter Ratten in den Dunkelphasen vor und nach der Operation sowie die Dauer der Intervalle zwischen den Mahlzeiten und den Sättigungsfaktor der Mahlzeiten (Dauer des auf eine Mahlzeit folgenden Intervalls (min)/ Mahlzeitgrösse (g)), der ein Mass für die Sättigungswirkung des aufgenommenen Futters ist. Die Mittelwerte sind in diesem Fall zum Vergleich der Streuung mit den jeweiligen Standardabweichungen des Mittelwertes dargestellt. Es fällt auf, dass die Streuung des Sättigungsfaktors nach der Operation bei vagotomierten Ratten am grössten war, was der schwachen Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des folgenden Mahlzeitenintervalls an den betreffenden Tagen entspricht.

4.3.4 Besprechung der Ergebnisse

Unmittelbar nach hepatischer Vagotomie war weder die kumulative Futteraufnahme noch die mittlere Mahlzeitgrösse und -frequenz verändert. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein [5,7,57,103] und deutet darauf hin, dass vagal vermittelte Signale der Leber keinen generellen Einfluss auf die mittlere Grösse und Frequenz der Mahlzeiten ausüben. Friedman und Sawchenko fanden unmittelbar nach Akutvagotomie eine erhöhte Futteraufnahme während der Hellphase [26]. Unsere Ergebnisse sind damit jedoch nicht vergleichbar, da unsere Ratten in den ersten Tagen nach der Operation bedeutend weniger frassen, als in den vorangegangenen Tagen. Durch die hepatische Vagotomie verschwand die Korrelation zwischen der Mahlzeitgrösse und der Dauer des darauffolgenden Intervalls. Nach hepatischer Vagotomie beeinflusst demnach die Grösse einer Mahlzeit die Dauer des darauffolgenden Mahlzeitenintervalls nicht mehr deutlich. Dies spricht dafür, dass der Beginn einer Mahlzeit unter

* : $r \neq 0, p < 0.05$.

□ Scheinvagotomie

▨ Vagotomie

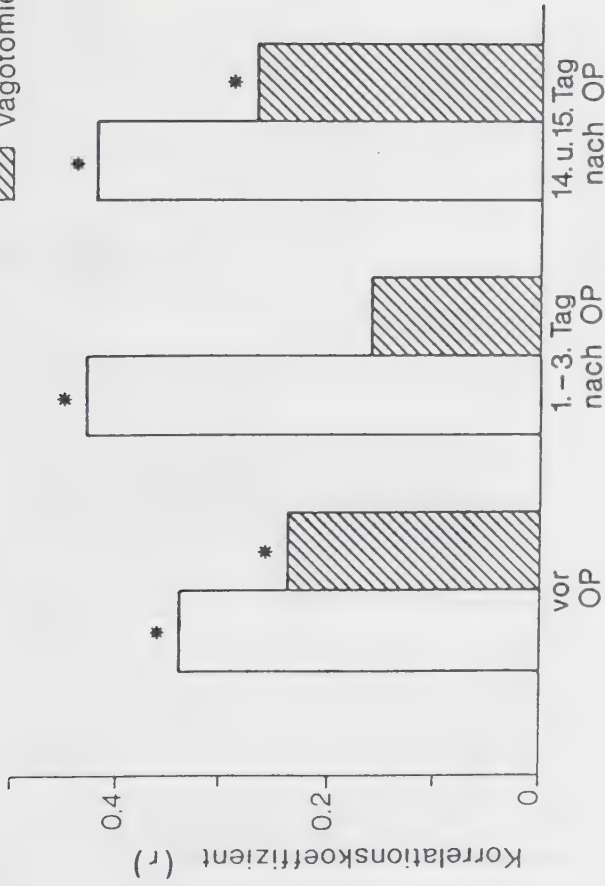


Abb. 11 Einfluss der hepatischen Vagotomie auf die Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des nachfolgenden Mahlzeitenintervalls bei HF-Ratten in der Dunkelpphase.

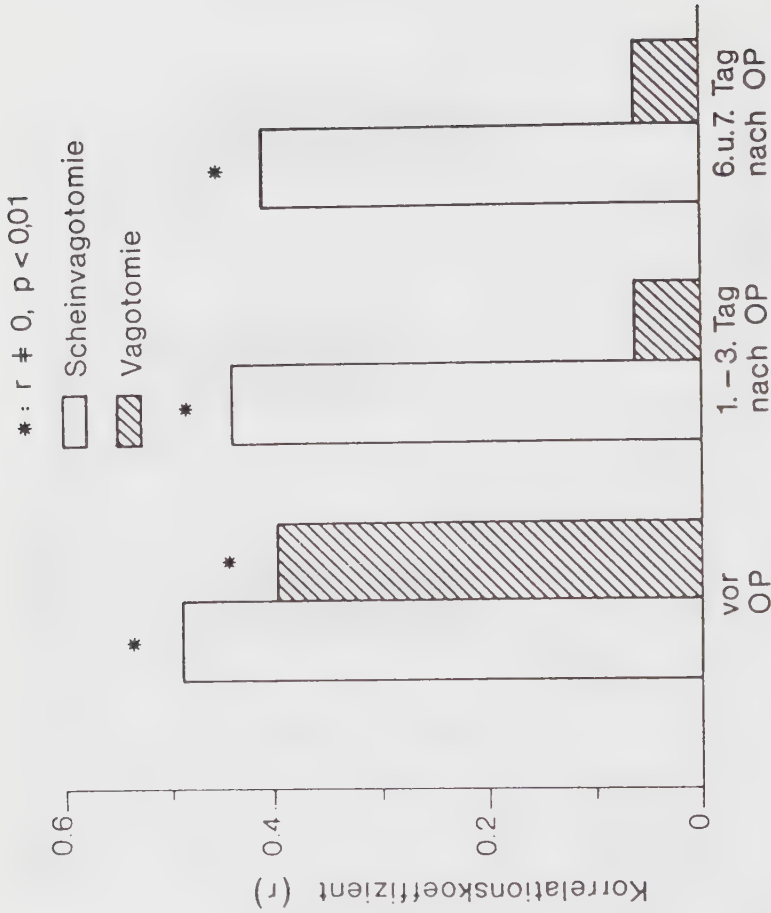


Abb. 12 Einfluss der hepatischen Vagotomie auf die Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des nachfolgenden Mahlzeitenintervalls bei MF-Ratten in der Dunkelphase.

Tab. 8

Mahlzeitgrösse, Mahlzeitenintervall und Sättigungsfaktor der Mahlzeiten bei HF-Ratten in der Dunkelphase

		MG	MI	SF
vor OP.	SVAG	2.7±0.7	99±32	38±34
	VAG	2.7±0.7	109±29	40±32
1.-3. Tag nach OP.	SVAG	3.0±1.5	194±112	65±39
	VAG	2.8±1.0	185±103	68±67*
14.u.15. Tag nach OP.	SVAG	2.0±0.7	128±51	62±27
	VAG	2.0±1.0	109±61	55±41

MG=Mahlzeitgrösse (g)

MI=Mahlzeitenintervall (min)

SF=Sättigungsfaktor (MI/MG)

SVAG=Scheinvagotomie

VAG=Vagotomie

* Die Streuung ist signifikant ($p<0.05$) grösser als bei scheinvagotomierten Ratten.

anderem durch ein vagal vermitteltes metabolisches Signal der Leber ausgelöst wird.

Hepatische Signale scheinen somit zumindest an der kurzfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt zu sein. Möglicherweise können Ratten nach hepatischer Vagotomie den Energiegehalt der während einer Mahlzeit aufgenommenen Nahrung nicht richtig "einschätzen". Sie scheinen dies allerdings wieder zu lernen, da die Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des folgenden Mahlzeitenintervalls 14 Tage nach hepatischer Vagotomie wieder auftrat.

Tab. 9

Mahlzeitgrösse, Mahlzeitenintervall und Sättigungsfaktor der
Mahlzeiten bei MF-Ratten in der Dunkelphase

		MG	MI	SF
vor OP.	SVAG	2.0±0.5	68±29	34±37
	VAG	2.3±0.5	77±27	33±32
1.-3. Tag nach OP.	SVAG	1.8±1.0	153±122	84±43
	VAG	2.0±1.0	144±81	76±142*
6.u.7. Tag nach OP.	SVAG	2.3±1.0	139±68	61±24
	VAG	1.9±1.0	117±66	64±81*

MG=Mahlzeitgrösse (g)

MI=Mahlzeitenintervall (min)

SF=Sättigungsfaktor (MI/MG)

SVAG=Scheinvagotomie

VAG=Vagotomie

* Die Streuung ist signifikant ($p < 0.01$) grösser als bei
scheinvagotomierten Ratten.

4.4 Experiment 4

4.4.1 Einleitung

Für das Zustandekommen von Hunger und Sättigung spielen nicht nur interne, unkonditionierte Stimuli (US) oder Feedback Signale, die mit der Depletion beziehungsweise Repletion von Energiereserven des Organismus zusammenhängen [9,27,39,61,63], eine Rolle. Daneben können vielmehr externe Stimuli im Sinne von Pawlow [74] als konditionierte Stimuli (CS) für Hunger und Sättigung fungieren. Weingarten et al. gelang es beispielsweise, bei sattten Ratten den Beginn einer Mahlzeit zu konditionieren [107]. Als CS verwendete Weingarten einen Ton oder ein Lichtsignal [108,109]. Insgesamt sind CS und US nach Weingarten [107] für die Regulation der Nahrungsaufnahme annähernd gleichbedeutend. Ein unter physiologischen Bedingungen insbesondere für die Sättigung wichtiger CS ist der Geschmack der aufgenommenen Nahrung [79,102]. Beim partiellen Ausfall der als US fungierenden Feedback Signale durch die hepatische Vagotomie, könnte demnach ein weitgehend normales Verzehrsverhalten allein durch den Geschmack der Nahrung aufrecht erhalten werden, sofern dieser unverändert ist. Nach hepatischer Vagotomie könnte die Regulation der Nahrungsaufnahme dementsprechend erschwert werden, wenn man den Geschmack der Nahrung verändert. Dies wurde in Experiment 4 untersucht. Ein weiterer Faktor, der einen verzehrssteigernden Effekt der hepatischen Vagotomie gegebenenfalls unterdrücken könnte, ist eine durch die Vagotomie hervorgerufene Geschmacksaversion. Diese entsteht generell durch die Assoziation von Unwohlsein mit dem Geschmack des aufgenommenen Futters [28,29,41]. Futter mit dem gleichen Geschmack wird anschliessend gemieden. Das Unwohlsein muss dabei nicht ursächlich mit dem Futter zusammenhängen. Besonders stark ausgeprägt ist die erlernte Geschmacksaversion bei Ratten. Diese assoziieren den Geschmack des Futters und Unwohlsein auch dann noch, wenn zwi-

schen Futteraufnahme und Auftreten der Uebelkeit mehrere Stunden liegen [28,29]. Man weiss, dass nach vollständiger subdiaphragmatischer Vagotomie eine Geschmacksaversion auftritt [8,96]. Ob die selektive hepatische Vagotomie eine Geschmacksaversion induziert, wurde bisher nicht untersucht.

4.4.2 Versuchsanordnung

Sechzehn Ratten mit einem mittleren KG von 299 ± 5 g wurden während der Hellphase vagotomiert (n=8) bzw. scheinvagotomiert (n=8). Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte nach der kumulativen Futteraufnahme der vorangegangenen Tage. Vor der Operation erhielten die Ratten die MF-Diät. Unmittelbar danach erhielten sie für 4 Tage eine mit 1 % Saccharin versetzte MF-Diät. Am 5. und 6. Tag nach der Operation erfolgte der Aversionstest, d.h. die Ratten hatten die Wahl zwischen der MF-Diät, die sie bis zur Operation gefressen hatten und der MF-Diät mit Saccharin, die sie nach der Operation gefressen hatten. Die kumulative Futteraufnahme wurde jeden Tag gemessen.

4.4.3 Ergebnisse

Am 1., 2. und 3. Tag nach der Operation (Tag 5 - 7, Abb. 13) frassen die vagotomierten Ratten durchschnittlich etwa 2 g mehr als die scheinvagotomierten Ratten. Die Differenz war am 2. Tag nach der Operation signifikant (Tag 6, Abb. 13). Eine scheinvagotomierte Ratte wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da sie am 2. und 3. Tag nach der Operation nur 3.0 bzw. 0.4 g frass. Während des anschliessenden Aversionstests verzehrten vagotomierte und scheinvagotomierte Ratten bedeutend weniger Futter mit Saccharinzusatz als 12 gleichaltrige nicht operierte Kontrollratten. Bei vagotomierten Ratten war die prozentuale Aufnahme der MF-Diät mit Saccharin jedoch doppelt so gross wie bei scheinvagotomierten Ratten. In Abbildung 14 sind die Ergebnisse der beiden Tage des Aversionstests zusammenfas-

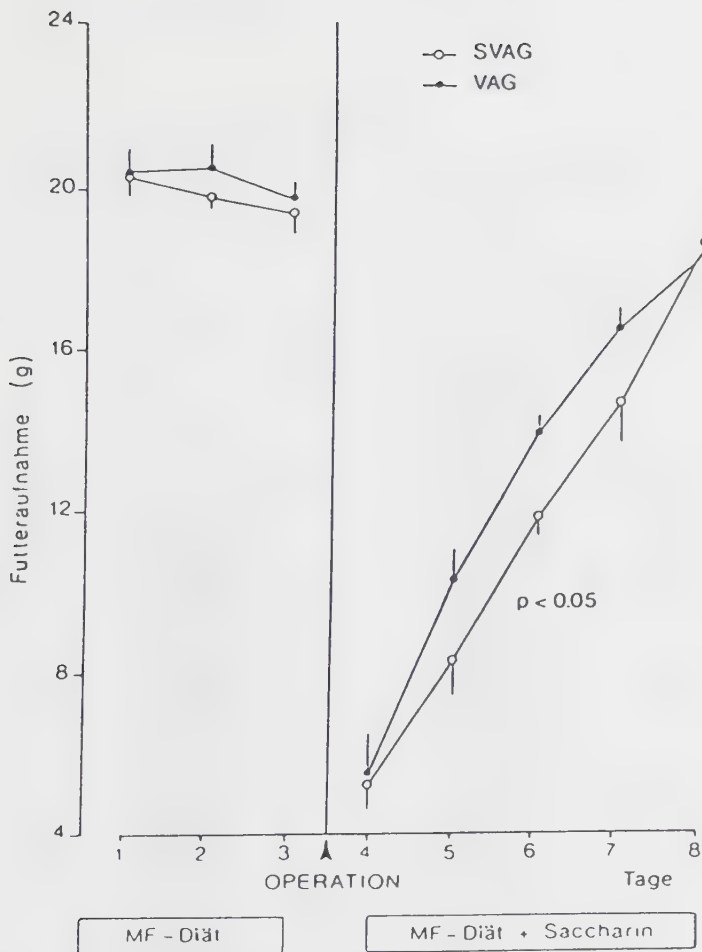


Abb.13 Futteraufnahme von Ratten vor und unmittelbar nach hepatischer Vagotomie (VAG) bzw. Scheinvagotomie (SVAG) bei Zusatz von 1% Saccharin zum gewohnten Futter nach der Operation.

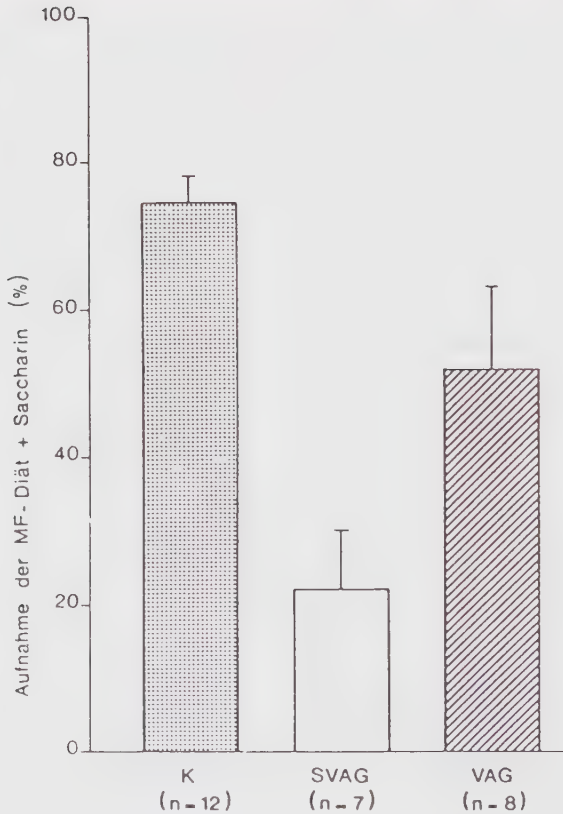


Abb. 14 Aufnahme der MF-Diät mit Saccharin in % der Gesamtfutteraufnahme bei nicht operierten Kontrollratten (K), sowie bei scheinvagotomierten (SVAG) und vagotomierten (VAG) Ratten am 5. und 6. Tag nach der Operation.

send dargestellt. Die mittlere tägliche Gesamtfutterraufnahme von vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten differierte an beiden Tagen nicht (scheinvagotomierte Ratten: 19.3 ± 2.0 g; vagotomierte Ratten: 18.7 ± 1.3 g).

4.4.4 Besprechung der Ergebnisse

Eine abdominale Operation löst bei Ratten anscheinend generell eine Geschmacksaversion aus. Interessanterweise war diese Geschmacksaversion bei Ratten mit hepatischer Vagotomie weniger stark ausgeprägt als bei scheinvagotomierten Ratten. Dies deutet darauf hin, dass hepatische Signale an der Ausbildung der postoperativen Geschmacksaversion beteiligt sind. Die Natur der betreffenden Signale und deren Entstehung sind unbekannt.

Da eine Geschmacksaversion im allgemeinen zu einer deutlichen Verzehrsdepression führt [28,29,41], ist der unmittelbar nach der Operation beobachtete Unterschied in der Futterraufnahme vagotomierter und scheinvagotomierter Ratten vermutlich durch die unterschiedliche Ausprägung der Geschmacksaversion bei beiden Gruppen bedingt. Für sich alleine betrachtet steht die vorübergehende, relative postoperative Hyperphagie vagotomierter Ratten bei alleinigem Angebot der MF-Diät mit Saccharin jedoch auch im Einklang mit der Annahme, dass vagal vermittelte Signale der Leber und der Geschmack des Futters als US bzw. CS bei der Konditionierung des Verzehrverhaltens fungieren.

Das unterschiedliche Futterwahlverhalten vagotomierter und scheinvagotomierter Ratten beim gleichzeitigen Angebot der MF-Diät mit und ohne Saccharin, muss jedoch nicht unbedingt Ausdruck einer unterschiedlich stark ausgeprägten postoperativen Geschmacksaversion sein. Es ist nicht auszuschliessen, dass Ratten mit hepatischer Vagotomie generell süßes Futter bevorzugen. Bei Ratten mit "portocavalem shunt", bei denen es zu einer Leberdegeneration und damit möglicher-

weise auch zu einem partiellen Ausfall hepatischer Signale kommt, wurde beispielsweise eine ausgeprägte Präferenz für süsse Lösungen beobachtet [60].

Insgesamt sprechen die Ergebnisse von Experiment 4 dafür, dass vagal vermittelte Signale der Leber die Geschmacksempfindung modulieren. Die morphologische Grundlage für die Interaktion von hepatischen Signalen und Geschmacksstimuli ist wahrscheinlich die Konvergenz von vagalen Afferenzen und Geschmacksafferenzen im Nucleus tractus solitarii der Medulla oblongata und vor allem im Nucleus parabrachialis der Pons [34,78].

Kapitel V

DISKUSSION

Es bestehen kaum Zweifel daran, dass vagal vermittelte Signale der Leber den Verzehr zumindest unter bestimmten Bedingungen beeinflussen [26,32,40,43,44,47,59]. Dennoch ist die Beteiligung der Leber an der Regulation der Nahrungsaufnahme unter physiologischen Bedingungen umstritten, weil die Durchtrennung des hepatischen Vagusastes (selektive hepatische Vagotomie) bei der Ratte im allgemeinen die kumulative Futteraufnahme [7,103], das Verzehrsmuster [5,57] und die Körpergewichtsentwicklung [5,7,57,103] nicht beeinflusst. Das Experiment 1 zeigt, dass hepatische Signale auch bei zeitlich limitiertem Zugang zu einer fett-, kohlenhydrat- oder proteinreichen Diät (=Mahlzeitenfütterung), oder beim Wechsel von einer Diät zur anderen für die Regulation der Nahrungsaufnahme nicht essentiell sind.

Nach den Ergebnissen des Experimentes 2 sind die Leber und ihre vagalen Afferenzen offenbar auch für die Kompensation von Veränderungen in der energetischen Dichte der Nahrung durch Mehr- oder Minderverzehr nicht essentiell. Beim Verzehr von Nahrung mit geringer energetischer Dichte scheinen hepatische Signale jedoch an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt zu sein. Weitere Untersuchungen sind allerdings notwendig um abzuklären, warum bei vagotomierten Ratten dabei vor allem in der Hellphase eine Verzehrssteigerung feststellbar ist.

In Experiment 3 hatte die selektive hepatische Vagotomie keinen Einfluss auf die mittlere Mahlzeitgrösse und -frequenz, was Befunde anderer Autoren [5,57] bestätigt. Allerdings war die bei Ratten nor-

malerweise zu beobachtende signifikante positive Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des folgenden Intervalls nach hepatischer Vagotomie nicht feststellbar. Ein Verlust der positiven Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls wurde schon nach subdiaphragmatischer Vagotomie bei Kaninchen festgestellt [88]. Dabei trat nach der Vagotomie anstelle einer Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls plötzlich eine Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des vorangegangenen Intervalls auf [88]. In unseren Experimenten war dies nicht der Fall. Wenn man davon ausgeht, dass die positive Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des nachfolgenden Intervalls Ausdruck einer metabolischen Regulation der Mahlzeitfrequenz ist, dann sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass metabolische Signale der Leber die Länge des Mahlzeitenintervalls mitbestimmen. Dazu passt, dass anderen Untersuchungen [47] zufolge, ein von der hepatischen Fettsäurenoxidation ausgehendes Feedback-Signal die Mahlzeitfrequenz reguliert. Vagal vermittelte Signale der Leber scheinen demnach an der kurzfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt zu sein. Dafür, dass allgemein kein stärker ausgeprägter Effekt der hepatischen Vagotomie auf den Verzehr feststellbar ist, gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Die multifaktorielle Struktur der Verzehrsregulation bewirkt wahrscheinlich, dass die Nahrungsaufnahme durch den Wegfall nur eines Faktors nicht erheblich oder dauerhaft gestört wird. Dementsprechend scheint kein peripherer Faktor alleine für die Regulation der Nahrungsaufnahme notwendig zu sein. Man geht heute davon aus, dass auch nervale Signale von gastrointestinalen Chemo- und Mechanorezeptoren zur Regulation der Nahrungsaufnahme beitragen [19,20,21]. Die betreffenden Feedback-Signale werden offenbar über den Nervus vagus (gastrale Mechano- und intestinale Chemorezeptoren) [19,33,62], sowie über den Nervus splanchnicus (vor allem

gastrale Chemorezeptoren) [20,104] ans Gehirn übermittelt. Die Durchtrennung der betreffenden Nerven reduzierte zwar die Verzehrsdepression nach intragastraler [20] oder intraduodener [91] Infusion von Nährstofflösungen, beziehungsweise die Futteraufnahme-steigerung nach der Drainage von Nährstoffen aus dem Magen [33], die Nahrungsaufnahme war generell jedoch weder nach Sektion der Nervi splanchnici [20], noch nach Durchtrennung des gastralen [40] oder der intestinalen Vagusäste [40,104] dauerhaft beeinflusst. Auch nervale Signale vom Magen-Darm-Trakt sind demnach für die Regulation der Nahrungsaufnahme nicht essentiell.

Die Kompensation des Wegfalls der von hepatischen Glukoserezeptoren eventuell ausgehenden Feedback-Signale nach selektiver hepatischer Vagotomie könnte auch dadurch begünstigt werden, dass es ein ganzes Netzwerk von Glukoserezeptoren gibt, das sich von der Leber über den Nucleus tractus solitarii bis zum lateralen Hypothalamus erstreckt [72]. Nach selektiver hepatischer Vagotomie könnte die Funktion der hepatischen Glukoserezeptoren bei der Regulation der Nahrungsaufnahme somit von den zentralen Glukoserezeptoren übernommen werden. Bei der durch die Stimulation von Glukoserezeptoren auslösbaren Magensaftsekretion ist dies offenbar der Fall [101].

Verschiedentlich wurde versucht, das Ausbleiben eines Effektes der hepatischen Vagotomie auf die Nahrungsaufnahme mit der Existenz hepatischer Afferenzen, die nicht im Vagus verlaufen, zu erklären [3,104]. Diese Argumentation ist jedoch zweifelhaft. Tatsächlich ist nicht auszuschliessen, dass sensible Fasern der Leber ausser im Nervus vagus auch im Nervus splanchnicus oder entlang der Gefässe verlaufen [3,81,103,104]. Aber wie schon erwähnt, führt die Durchtrennung des Nervus splanchnicus ebenfalls zu keinem veränderten Verzehrsverhalten [20]. Ausserdem wurden auch nach Lebertransplantationen bei unterschiedlichen Spezies keine Veränderungen in der Nahrungsaufnahme beobachtet [37].

Schliesslich geht man heute davon aus, dass das Verzehrsverhalten zu einem beträchtlichen Teil konditioniert ist [107,108,109]. Aufgrund unveränderter exogener Faktoren, die als konditionierte Stimuli fungieren [74,107], könnte somit der Wegfall hepatischer Feedback-Signale nach selektiver hepatischer Vagotomie weitgehend ohne Einfluss auf die Nahrungsaufnahme bleiben. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Experiment 4. In diesem Experiment konnte erstmals ein Einfluss der hepatischen Vagotomie auf das Futterwahlverhalten von Ratten nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, erlaubt das unterschiedliche Futterwahlverhalten vagotomierter und scheinvagotomierter Ratten keine endgültige Aussage darüber, ob die postoperative Geschmacksaversion bei vagotomierten Ratten schwächer als bei scheinvagotomierten Ratten ist, oder ob vagotomierte Ratten generell süsses Futter bevorzugen. Die Ergebnisse zeigen jedoch in jedem Fall, dass hepatische Signale die Geschmacksempfindung modulieren. Dies steht im Einklang mit der Vorstellung, dass das Zusammenspiel oraler und hepatischer beziehungsweise ganz allgemein prä- und postabsorptiver Feedback-Signale für die Regulation der Nahrungsaufnahme von Bedeutung ist [34].

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sind vagal vermittelte Signale der Leber, wie andere periphere Feedback-Signale auch, für die Regulation der Nahrungsaufnahme offenbar nicht notwendig. Insgesamt deuten die Ergebnisse jedoch darauf hin, dass hepatische Signale an der Regulation der Nahrungsaufnahme unter bestimmten Bedingungen beteiligt sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der hepatischen Vagotomie auf den Verzehr von Ratten zu untersuchen. In Experiment 1 wurde geprüft, ob die hepatische Vagotomie den Verzehr bei zeitlich limitierter Fütterung (Mahlzeitenfütterung) einer Hochfett-, Hochkohlenhydrat- beziehungsweise Hochprotein-Diät, oder bei der Umstellung von einer Diät zur andern, beeinflusst. In weiteren Experimenten interessierten die Auswirkungen von Veränderungen in der energetischen Dichte der Diät auf die kumulative Futteraufnahme, das Verzehrsmuster und das Körpergewicht bei vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten. Ferner wurde das Verzehrsmuster unmittelbar vor und nach der Operation analysiert. Um zu prüfen, ob die Futteraufnahme nach der Operation durch Lerneffekte beeinflusst wird, wurde zum Abschluss Ratten unmittelbar nach der hepatischen Vagotomie bzw. Scheinvagotomie ein Futter mit einem veränderten Geschmack (Saccharinzusatz) angeboten und die Futteraufnahme unter diesen Bedingungen gemessen.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Die hepatische Vagotomie beeinflusste die Aufnahme der verschiedenen Diäten weder bei ad libitum noch bei Mahlzeitenfütterung. Auch die Verzehrdepression bei der Umstellung von Hochfett- auf Hochkohlenhydrat- beziehungsweise von Hochkohlenhydrat- auf Hochprotein Diät war bei vagotomierten und scheinvagotomierten Ratten gleich stark ausgeprägt.
2. Eine starke energetische Verdünnung des Futters bewirkte bei vagotomierten Ratten eine leichte Verzehrsteigerung in der Hellphase.

3. Die mittlere Grösse und Häufigkeit von Mahlzeiten wurde durch die Vagotomie nicht beeinflusst. Durch die Vagotomie verschwand jedoch kurzfristig die positive Korrelation zwischen Mahlzeitgrösse und Dauer des nachfolgenden Mahlzeitintervalles.

4. Die Akzeptanz von Futter mit verändertem Geschmack (Saccharinzusatz) war nach hepatischer Vagotomie erhöht.

Diese Befunde sprechen dafür, dass der hepatische Vagusast längerfristig für die Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes unter den getesteten Bedingungen nicht notwendig ist. Kurzfristig und unter speziellen Bedingungen scheinen vagal vermittelte Signale der Leber jedoch zur Regulation der Nahrungsaufnahme beizutragen.

SUMMARY

The present study addressed the effects of selective hepatic vagotomy on food intake in rats. In Experiment 1, vagotomized and sham-vagotomized rats were adapted to intermittent access to a high fat (HF), high carbohydrate (HK) or high protein (HP) diet (=meal feeding) or were switched from one diet to another, and food intake was measured. The effects of variations in the energy content of the diet on food intake and meal patterns of vagotomized and sham-vagotomized rats were investigated in Experiment 2. Further, rats' meal patterns were analyzed before hepatic vagotomy or sham-vagotomy and immediately thereafter. Finally, in order to exclude learning effects, rats were offered a diet with altered taste (saccharin added) immediately after hepatic vagotomy or sham vagotomy and food intake under these conditions was measured.

The following results were obtained:

1. Selective hepatic vagotomy did not affect feeding in rats with intermittent access to the HF-, HC- or HP-diet or switched from one diet to another.
2. On a low energy diet (10 kJ/g), vagotomized rats ate somewhat more during the bright phase of the lighting cycle than sham-vagotomized rats.
3. Selective hepatic vagotomy did not affect meal size and meal frequency, but weakened the positive correlation between meal size and duration of the subsequent intermeal interval.
4. Acceptance of the diet with the altered taste was increased after hepatic vagotomy.

These experiments demonstrate that an intact hepatic branch of the vagus is not necessary for the long-term regulation of food intake under the present conditions. The results are, however, consistent with a role of vagally mediated hepatic satiety signals in the short-term regulation of food intake, as well as under certain conditions.

LITERATURVERZEICHNIS

1. **Adachi A.** Thermosensitive and osmoreceptive afferent fibers in the hepatic branch of the vagus nerve.
J. auton. Nerv. System **10** (1984) 269-273
2. **Baier M.** Untersuchungen zur Funktion des Gastrointestinaltraktes bei der Regulation der Nahrungsaufnahme.
Diss. med. vet. München (1979)
3. **Baljet B, Drukker J.** The extrinsic innervation of the abdominal organs in the female rat.
Acta Anat. **104** (1979) 243-267
4. **Bauché F, Sabourault D, Giudicelli Y, Nordmann J, Nordmann R.** 2-Mercaptoacetate administration depresses β -oxidation pathway through an inhibition of long-chain acyl-CoA dehydrogenase activity.
Biochem. J. **196** (1981) 803-809
5. **Bellinger LL, Mendel VE, Williams FE, Castonguay TW.** The effect of liver denervation on meal patterns, body weight and body composition of rats.
Physiol. Behav. **33** (1984) 661-667
6. **Bellinger LL, Trietley GJ, Bernardis LL.** Failure of portal glucose and adrenaline infusions or liver denervation to affect food intake in dogs.
Physiol. Behav. **16** (1976) 299-304
7. **Bellinger LL, Williams FE.** The effects of liver denervation on food and water intake in the rat.
Physiol. Behav. **26** (1981) 663-671
8. **Bernstein IL, Goehler LE.** Vagotomy produces learned food aversions in the rat.
Behav. Neurosc. **97** (1983) 585-594
9. **Booth DA.** Postabsorptively induced suppression of appetite and the energostatic control of feeding.
Physiol. Behav. **9** (1972) 199-202
10. **Booth DA.** Satiety and behavioral caloric compensation following intragastric glucose loads in the rat.
J. Comp. Physiol. Psychol. **78** (1972) 412-432
11. **Booth DA.** Caloric compensation in rats with continuous or intermittent access to food.
Physiol. Behav. **8** (1972) 891-899
12. **Booth DA, Jarman Sp.** Inhibition of food intake in the rat following complete absorption of glucose delivered into the stomach, intestine or liver.
Physiol. Behav. **259** (1976) 501-522

13. *Brown J.* Effects of 2-deoxy-D-glucose on carbohydrate metabolism: review of the literature and studies in the rat. *Metabolism* **17** (1962) 1098-1112
14. *Claus TH, Park CR, Pilkis SJ.* Glucagon and gluconeogenesis. In: Lefèvre PJ (ed) *Glucagon I.* Berlin: Springer (1983) 325-360
15. *Curi R, Hell NS.* Metabolic changes of twenty weeks food-restriction schedule in rats. *Physiol. Behav.* **36** (1986) 239-243
16. *Curi R, Hell NS, Bazotte RB, Timo-Jaria C.* Metabolic performance of free fed rats subjected to prolonged fast as compared to the metabolic pattern in rats under long term food restrictions. *Physiol. Behav.* **33** (1984) 525-531
17. *DeCastro JM.* Meal pattern correlations: facts and artifacts. *Physiol. Behav.* **15** (1975) 13-15
18. *DeCastro JM, Paullin SK, DeLugas GM.* Insulin and glucagon as determinants of body weight set point and microregulation in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **92** (1978) 571-579
19. *Deutsch JA.* The role of the stomach in eating. *Am. J. Clin. Nutr.* **42** (1985) 1040-1043
20. *Deutsch JA, Jang Ahn S.* The splanchnic nerve and food intake regulation. *Behav. Neural. Biol.* **45** (1986) 43-47
21. *Deutsch JA, Young WG, Kalogeris TJ.* The stomach signals satiety. *Science* **201** (1978) 165-167
22. *DiBella L, Tarozzi G, Rossi MT, Scalera G.* Effect of liver temperature increase on food intake. *Physiol. Behav.* **26** (1981) 45-51
23. *DiBella L, Tarozzi G, Rossi MT, Scalera G.* Behavioral patterns proceeding from liver thermoreceptors. *Physiol. Behav.* **26** (1981) 53-59
24. *Fox EA, Powley TL.* Regeneration may mediate the sparing of VMH obesity observed with prior vagotomy. *Am. J. Physiol.* **247** (1984) R308-R317
25. *Friedman MI, Ramirez I.* Relationship of fat metabolism to food intake. *Am. J. Clin. Nutr.* **42** (1985) 1093-1098
26. *Friedman MI, Sawchenko PE.* Evidence for hepatic involvement in control of ad libitum food intake in rats. *Am. J. Physiol.* **247** (1984) R106-R113
27. *Friedman MI, Stricker EM.* The physiological psychology of hunger, a physiological perspective. *Psychol. Rev.* **83** (1976) 409-431

28. *Garcia J, Hankins WG*. On the origin of food aversion paradigms. In: Barker LM, Best MR, Domjan M. (eds) *Learning mechanisms in food selection*. Baylor University Press (1977) 3-19
29. *Garcia J, Hankins WG, Rusiniak KW*. Behavioral regulation of the milieu interne in man and rat. *Science* **185** (1974) 824-831
30. *Geary N, Langhans W, Scharrer E*. Metabolic concomitants of glucagon-induced suppression of feeding in rats. *Am. J. Physiol.* **241** (1981) R330-R335
31. *Geary N, Scharrer E, Freudlsperger R, Raab W*. Adaptation to high fat diet and carbohydrate-induced satiety in the rat. *Am. J. Physiol.* **237** (1979) R139-R146
32. *Geary N, Smith GP*. Selective hepatic vagotomy blocks pancreatic glucagon's satiety effect. *Physiol. Behav.* **31** (1983) 391-394
33. *Gonzales MF, Deutsch JA*. Vagotomy abolishes cues of satiety produced by gastric distention. *Science* **212** (1981) 1283-1284
34. *Hermann GE, Rogers RC*. Convergence of vagal and gustatory afferent input within the parabrachial nucleus of the rat. *J. auton. Nerv. System* **13** (1985) 1-17
35. *Holm S*. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand. J. Statist.* **6** (1979) 65-70
36. *Johnson DF, Ackroff K, Peters J, Collier GH*. Changes in rats' meal patterns as a function of the caloric density of the diet. *Physiol. Behav.* **36** (1986) 929-936
37. *Kamada N, Calne R*. Orthotopic liver transplantation in the rat. *Transplantation* **28** (1979) 47-50
38. *Kanarek RB*. Energetics of meal patterns in rats. *Physiol. Behav.* **17** (1976) 395-399
39. *Kennedy GC*. Role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. Roy. Soc. (Lond.)* **140B** (1953) 578-592
40. *Kraly FS, Jerome C, Smith GP*. Specific postoperative syndromes after total and selective vagotomies in the rat. *Appetite* **7** (1986) 1-17
41. *Langhans W*. Pathophysiologie der Inappetenz. 2. Inappetenz als Folge erlernter Geschmacksaversionen. *J. Vet. Med.* **A33** (1986) 414-421
42. *Langhans W, Damaske U, Scharrer E*. Different metabolites might reduce food intake by the mitochondrial generation of reducing equivalents. *Appetite* **6** (1985) 143-152
43. *Langhans W, Egli G, Scharrer E*. Selective hepatic vagotomy eliminates the hypophagic effect of different metabolites. *J. auton. Nerv. System* **13** (1985) 255-262

44. *Langhans W, Egli G, Scharrer E.* Regulation of food intake by hepatic oxidative metabolism.
Brain Res. Bull. **15** (1985) 425-428
45. *Langhans W, Geary N, Scharrer E.* Liver glycogen content decreases during meals in rats.
Am. J. Physiol. **243** (1982) R450-R453
46. *Langhans W, Pantel K, Müller-Schell W, Eggenberger E, Scharrer E.* Hepatic handling of pancreatic glucagon and glucose during meals in rats.
Am. J. Physiol. **247** (1984) R827-R832
47. *Langhans W, Scharrer E.* Evidence for a vagally mediated satiety signal derived from hepatic fatty acid oxidation.
J. auton. Nerv. System. **18** (1987) 13-18
48. *Langhans W, Scharrer E.* Role of fatty acid oxidation in control of meal pattern.
Behav. Neural. Biol. **47** (1987) 7-16
49. *Langhans W, Zieger U, Scharrer E, Geary N.* Stimulation of feeding in rats by intraperitoneal injections of antibodies to glucagon.
Science **218** (1982) 894-896
50. *Laut JE, Hout KA, Hintz HF, Hout IR.* The effect of caloric dilution on meal patterns and food intake of ponies.
Physiol. Behav. **35** (1985) 549-554
51. *Laut WW.* Hepatic nerves: a review of their functions and effects.
Can. J. Physiol. Pharmacol. **58** (1980) 105-123
52. *LeMagnen J.* Body energy balance and food intake: a neuroendocrine regulatory mechanism.
Physiol. Rev. **63** (1983) 314-386
53. *LeMagnen J, Devos M.* Meal to meal energy balance in rats.
Physiol. Behav. **32** (1984) 39-44
54. *LeMagnen J, Tallon S.* La périodicité spontanée de la prise d'aliments ad libitum du rat blanc.
J. Physiol. (Paris) **58** (1966) 323-349
55. *Levitsky DA.* Feeding patterns of rats in response to fasts and changes in environmental conditions.
Physiol. Behav. **5** (1970) 291-300
56. *Levitsky DA.* Feeding conditions and intermeal relationships.
Physiol. Behav. **12** (1974) 779-787
57. *Louis-Sylvestre J, Servant J-M, Molimard R, LeMagnen J.* Effect of liver denervation on the feeding patterns of rats.
Am. J. Physiol. **239** (1980) R66-R70
58. *Lundbaek K, Stevenson J.* Reduced carbohydrate intake after fat feeding in normal rats and rats with hypothalamic hyperphagia.
Am. J. Physiol. **151** (1947) 530-537

59. **MacIsaac L, Geary N.** Partial liver denervations dissociate the inhibitory effects of pancreatic glucagon and epinephrine on feeding.
Physiol. Behav. **35** (1985) 233-237
60. **Martin JR.** Alterations in ingestive behavior following experimental portacaval anastomosis in rats.
Physiol. Behav. **30** (1983) 749-755
61. **Mayer J.** Glucostatic mechanism of regulation of food intake.
New Engl. J. Med. **249** (1953) 13-16
62. **Mei N.** Intestinal chemosensitivity.
Physiol. Rev. **8** (1985) 211-237
63. **Nicolaidis S, Rowland N.** Metering of intravenous versus oral nutrients and regulation of energy balance.
Am. J. Physiol. **231** (1976) 661-668
64. **Niijima A.** Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig.
Ann. NY Acad. Sci. **157** (1969) 690-700
65. **Niijima A.** Afferent discharges from osmoreceptors in the liver of the guinea pig.
Science **166** (1969) 1519-1520
66. **Niijima A.** Glucose-sensitive afferent nerve fibres in the hepatic branch of the vagus nerve in the guinea pig.
J. Physiol. **332** (1982) 315-323
67. **Niijima A.** Glucose-sensitive afferent nerve fibers in the liver and their role in food intake and blood glucose regulation.
J. auton. Nerv. System **9** (1983) 207-220
68. **Niijima A.** The effect of D-glucose on the firing rate of glucose-sensitive vagal afferents in the liver in comparison with the effect of 2-deoxy-D-glucose.
J. auton. Nerv. System **10** (1984) 255-260
69. **Novin D, Robinson K, Culbreth LA, Tordoff MG.** Is there a role for the liver in the control of food intake.
Am. J. Clin. Nutr. **42** (1985) 1050-1062
70. **Novin D, Sanderson JO, VanderWeele DA.** The effect of isotonic glucose on eating as a function of feeding condition and infusion site.
Physiol. Behav. **13** (1974) 3-7
71. **Novin D, VanderWeele DA, Rezek M.** Infusion of 2-deoxy-D-glucose into the hepatic portal system causes eating: evidence for peripheral glucoreceptors.
Science **181** (1973) 858-860
72. **Oomura Y, Yoshimatsu H.** Neural network of glucose monitoring system.
J. auton. Nerv. System **10** (1984) 359-372
73. **Ozon C, Dolisi C, Crenesse D, Ardisson JL.** Effects of feeding time upon daily intake and body weight.
Physiol. Behav. **36** (1986) 583-586

74. *Pawlow IP.* Conditioned reflexes.
Oxford University press (London) **38** (1927)
75. *Peterson AD, Baumgardt BR.* Food and energy intake of rats fed diets varying in energy concentration and density.
J. Nutr. **101** (1971) 1057-1067
76. *Ramirez I.* Hypophagia following dietary obesity.
Physiol. Behav. **38** (1986) 95-98
77. *Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA.* The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
Lancet **1** (1963) 785-789
78. *Rogers RC, Kahrilas PJ, Hermann GE.* Projection of the hepatic branch of the splanchnic nerve to the brainstem of the rat.
J. auton. Nerv. System. **11** (1984) 223-225
79. *Rolls BJ.* Experimental analyses of the effects of variety in a meal on human feeding.
Am. J. Clin. Nutr. **42** (1985) 932-939
80. *Rowland N, Nicolaidis S.* Responses glycémique de prise d'aliments à l'injection intra-auriculaire et portale de 2-desoxy-D-glucose chez le rat.
C.R. Acad. Sc. Paris **279** (1974) 1093-1096
81. *Russek M.* Current status of the hepatostatic theory of food intake.
Front. Horm. Res. **6** (1980) 120-137
82. *Russek M.* An hypothesis on the participation of hepatic glucoreceptors in the control of food intake.
Nature **197** (1963) 79-80
83. *Russek M.* Demonstration of the influence of an hepatic glucose-sensitive mechanism on food intake.
Physiol. Behav. **5** (1970) 1207-1209
84. *Russek M.* Current status of the hepatostatic theory of food intake.
Appetite **2** (1981) 137-143, 157-162
85. *Russek M, Rodriguez-Zendejas AM, Pina S.* Hypothetical liver receptors and the anorexia caused by adrenaline and glucose.
Physiol. Behav. **3** (1968) 249-257
86. *Russek M, Stevenson JAF.* Correlation between the effects of several substances on food intake and on the hepatic concentration of reducing sugars.
Physiol. Behav. **8** (1972) 245-249
87. *Sakaguchi T, Shimojo E.* Inhibition of gastric motility induced by hepatic portal injections of D-glucose and its anomers.
J. Physiol. **351** (1984) 573-581
88. *Sanderson JD, VanderWeele DA.* Analysis of feeding patterns in normal and vagotomized rabbits.
Physiol. Behav. **15** (1975) 357-364

89. *Sawchenko PE, Friedman MI.* Sensory functions of the liver - a review.
Am. J. Physiol. **236** (1979) R5-R20
90. *Scharrer E,* Untersuchungen über die kausalen Voraussetzungen des Verzehrsrückganges bei proteinreicher Ernährung. Ein Beitrag zur Regulation der Nahrungsaufnahme.
Diss. med. vet. München (1965)
91. *Scharrer E.* Der Sättigungsmechanismus.
Z. Ernährungswiss. **23** (1984) 241-254
92. *Scharrer E, Erbersdobler H, Zucker H.* Untersuchungen über den Verzehrsrückgang bei proteinreicher Ernährung. 2.Mitt.: Beziehungen zwischen Futterverzehr und freien Aminosäuren im Plasma nach unterschiedlicher Adaption an proteinreiche Fütterung.
Z. Tierphysiol. Tierernähr. Futtermittelk. **22** (1967) 265-275
93. *Scharrer E, Langhans W.* Control of food intake by fatty acid oxidation.
Am. J. Physiol. **250** (1986) R1003-R1006
94. *Scharrer E, Zucker H.* Untersuchungen über den Verzehrsrückgang bei proteinreicher Ernährung. 1.Mitt. Spezifisch dynamische Wirkung und Schmackhaftigkeit.
Z. Tierphysiol. Tierernähr. Futtermittelk. **22** (1967) 141-160
95. *Schmitt M.* Influences of hepatic portal receptors on hypothalamic feeding and satiety centers.
Am. J. Physiol. **225** (1973) 1089-1095
96. *Sclafani A, Kramer TH.* Dietary selection in vagotomized rats.
J. auton. Nerv. Sys. **9** (1983) 247-258
97. *Shurlock TGH, Forbes JN.* Evidence for hepatic glucostatic regulation of food intake in the domestic chicken and its interaction with gastrointestinal control.
Br. Poult. Sci. **22** (1981) 333-346
98. *Smith AL, Satterthwaite HS, Sokoloff L.* Induction of brain D-(-)- β -hydroxybutyrate dehydrogenase activity by fasting.
Science **163** (1969) 79-81
99. *Stalmans W.* Glucagon and liver glycogen metabolism.
In: Lefèbvre PJ (ed) Glucagon I.
Berlin: Springer (1983) 291-314
100. *Strubbe JH, Alingh Prins AJ.* Control of feeding behavior by core temperature in rats.
Appetite **7** (1986) 302
101. *Timo-Jaria C.* Metabolism and the triggering of feeding behavior.
Behav. Brain. Sci. **4** (1983) 745-747
102. *Tordoff MG, Friedman MI.* Hepatic portal glucose infusions decrease food intake and increase food preference.
Am. J. Physiol. **251** (1986) R192-R196

103. *Tordoff MG, Hopfenbeck J, Novin D.* Hepatic vagotomy (partial hepatic denervation) does not alter ingestive response to metabolic challenges.
Physiol. Behav. **28** (1982) 417-424
104. *Tordoff MG, Novin D.* Celiac vagotomy attenuates the ingestive responses to epinephrine and hypertonic saline but not insulin, 2-deoxy-D-glucose, or polyethylene glykoll.
Physiol. Behav. **29** (1982) 605-613
105. *Vallet PG, Baertschi AJ.* Spinal afferents for peripheral osmoreceptors in the rat.
Brain Res. **239** (1982) 271-274
106. *VanderWeele DA, Novin D, Rezek M, Sanderson JD.* Duodenal or hepatic portal glucose perfusion: evidence for duodenally-based satiety.
Physiol. Behav. **12** (1974) 467-473
107. *Weingarten HP.* Stimulus control of eating: implication for a two-factor theory of hunger.
Appetite **6** (1985) 387-401
108. *Weingarten HP.* Meal initiation controlled by learned cues: Basic behavioral properties.
Appetite **5** (1984) 147-158
109. *Weingarten HP.* Conditioned cues elicit eating in sated rats: A role for learning in meal initiation.
Science **220** (1983) 431-433
110. *Yin TH, Tsai CT.* Effects of glucose on feeding in relation to routes of entry in rats.
J. Comp. Physiol. Psychol. **85** (1973) 258-264
111. *Yin TH, Tsai WH, Barone FC, Wayner MJ.* Effects of continuous intramesenteric infusion of glucose and amino acids on food intake of rats.
Physiol. Behav. **22** (1979) 1207-1210

LEBENS LAUF

10. November 1952 geboren in Basel Stadt, Vater: Franz Straumann
Mutter: Ida Straumann geborene Klaus
- 1959 - 1965 Primarschule Luzern
- 1965 - 1968 Sekundarschule Luzern
- 1968 - 1969 Sprachaufenthalte in Nizza und Genf
- 1969 - 1972 Städtische Töchterhandelsschule Luzern
mit Diplomabschluss
- 1972 - 1974 Hotelrezeptionistin und Sekretärin in Gstaad und Genf
- 1974 - 1980 Airhostess bei der Swissair. In dieser Zeit erwarb
ich die Kenntnisse für die eidgenössische Matura
bei der AKAD in Zürich
- 1980 Abschluss der eidg. Matura, Typus D in Bern, Heirat
mit Walter Kunz von Stäfa (Zürich).
- 1980 - 1985 Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
- 1985 Staatsexamen der Veterinärmedizin
- 1986 Assistentin am veterinärphysiologischen
Institut der Universität Zürich.
- seit 1987 Assistentin in der Kleintierpraxis von
Dr. H. Eisenegger, Bezirkstierarzt Bülach ZH.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. E. Scharrer für die Ueberlassung des Themas und für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. Thomann für die Uebernahme des Korreferates,

Herrn Dr. W. Langhans, der mit seinen Anregungen sowie seiner Mit-hilfe bei der Durchführung der Experimente zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat,

Herrn T. Sydler und Herrn M. Senn für die Unterstützung bei den Experimenten,

Frau S. Pletscher für die Anfertigung der grafischen Darstellungen.

